

**Über Umsetzungen
von Mucohalogenverbindungen
mit Mercaptanen**

von
Hilmar Ernst
aus
Nürnberg

1970

1971 ~~NR~~ 380



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546226_0070

Über Umsetzungen von Mucohalogenverbindungen mit Mercaptanen

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt
von
Hilmar Ernst
aus
Nürnberg

Als Dissertation genehmigt
von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.1970

Dekan: Professor Dr. W. Jaenicke
Erstberichterstatter: Professor Dr. G. Hesse
Zweitberichterstatter: Professor Dr. H. Hofmann

Meinen Eltern gewidmet

Meinem hochverehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. H. Fießelmann bin ich für
die Stellung des Themas und für die ständige Unter-
stützung bei der Durchführung dieser Arbeit
zu großem Dank verpflichtet.

Leider verstarb Herr Professor Dr. H. Fießelmann
am 18. August 1969.

Herrn Professor Dr. G. Hesse danke ich herzlich
für die Übernahme der Arbeit und die sorgfältige
Korrektur des Manuskripts.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Zusammenfassung	1
<u>Theoretischer Teil</u>	
I. Umsetzungen von Mucohalogenverbindungen mit Mercaptanen	3
Einleitung	5
1. Struktur der Mucohalogenverbindungen	9
2. Bisherige Umsetzungen von Mucohalogenverbindungen mit Mercaptanen	13
3. Monosubstitutionsprodukte des Mucochlorsäure-pseudomethylesters	15
a) Thiophenol	15
b) Kernsubstituierte Thiophenole	17
c) C-H - acide Mercaptane	18
d) IR-spektroskopischer Vergleich der Monosubstitutionsprodukte des Pseudomethylesters der Mucochlorsäure	18
4. Monosubstitutionsprodukte der Mucochlorsäure, die eine Hydroxylacton-Struktur besitzen	20
a) Thiophenol	20
b) Thiosalicylsäuremethylester	24
c) Versuch mit Phenol	24
d) Benzylmercaptan	24
e) Phenacylmercaptan	27
f) Tabelle der dargestellten Monosubstitutionsprodukte	28
g) IR-spektroskopischer Vergleich	28
5. Disubstitutionsprodukte der Mucochlorsäure, die eine Hydroxylacton-Struktur besitzen	30
6. Acetate von hydroxylhaltigen Substitutionsprodukten der Mucochlorsäure	35
7. Darstellung von 3,4-Dichlor-5-phenylmercapto-2,5-dihydrofuranon-(2)	37

8. Darstellung von Thiobernsteinsäure-Derivaten	39
9. Darstellung von Thiophenen	44
a) Darstellung von 3-Halogenthiophenen	45
α) Umsetzung von Mucohalogensäuren mit Thioglykolsäuremethylester	45
β) Methylierung von XXX und XXXI mit Diazomethan	46
γ) Alkalische Verseifung von XXX und XXXI	46
δ) Reaktion von Monochlormaleinaldehydsäure mit Thioglykolsäuremethylester	47
b) Umsetzungen von hydroxylhaltigen Substitutionsprodukten der Mucochlorsäure mit Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylat	49
c) Ringschluß eines hydroxylhaltigen Disubstitutionsprodukts mit Natriummethylat	53
d) Umsetzung von Mucochlorsäurepseudomethylester mit Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylat	55
e) Umsetzung von Mucochlorsäurepseudomethylester mit Thioglykolsäureanilid	58
f) Andere Wege zum 2,5-Dicarbomethoxy-3-hydroxythiophen	58
g) Darstellung von Hydroxythiophen-Verbindungen aus Mono- und Dichlormaleinsäureanhydrid und C-H - aciden Mercaptanen	60
α) Reaktion von Monochlormaleinsäureanhydrid mit C-H - aciden Mercaptanen	61
β) Reaktion von Dichlormaleinsäureanhydrid mit Thioglykolsäuremethylester	62
γ) Darstellung von 2-Carboxy-3-phenylmercapto-4-hydroxy-5-carbomethoxy-thiophen	64

II. Darstellung eines 3-Aminothiophens	67
Einleitung	69
1. Umsetzung von Trichlorpropionsäurenitril mit Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylat	71
2. Derivate von 2-Carbomethoxy-3-amino-4-chlor-thiophen	74

Experimenteller Teil

I. Hinweise zur Darstellung von Ausgangsstoffen	79
3,4-Dichlor-5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2)	79
3,4-Dichlor-5-methoxy-2,5-dihydrofuranon-(2)	79
3,4,5-Trichlor-2,5-dihydrofuranon-(2)	79
Thiosalicylsäuremethylester	79
4-Nitrothiophenol	79
Phenacylmercaptan	79
Thioglykolsäureanilid	80
3,4-Dibrom-5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2)	80
3-Brom-4-chlor-5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2)	80
3-Brom-4-chlor-5-methoxy-2,5-dihydrofuranon-(2)	80
2,2,3-Trichlorpropionsäurenitril	80
II. Darstellung der im theoretischen Teil besprochenen Verbindungen	81
3-Chlor-4-phenylmercapto-5-methoxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (I)	81
3-Brom-4-phenylmercapto-5-methoxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (II)	82
3-Chlor-4- [2-carbomethoxy-phenylmercapto] -5-methoxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (III)	82
3-Chlor-4- [4-chlorphenylmercapto] -5-methoxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (IV)	83

3-Chlor-4- [4-nitrophenylmercapto] -5-methoxy- 2,5-dihydrofuranon-(2) (V)	84
3-Chlor-4- [3,4,5-trichlor-phenylmercapto] -5-methoxy- 2,5-dihydrofuranon-(2) (VI)	84
3-Chlor-4-phenacylmercapto-5-methoxy-2,5-dihydro- furanon-(2) (VII)	85
3-Chlor-4- [carbanilido-methylmercapto] -5-methoxy- 2,5-dihydrofuranon-(2) (VIII)	85
3-Chlor-4-phenylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydro- furanon-(2) (IX)	86
3-Brom-4-phenylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydro- furanon-(2) (X)	87
3-Chlor-4- [2-carbomethoxy-phenylmercapto] -5-hydroxy- 2,5-dihydrofuranon-(2) (XI)	87
3-Chlor-4-benzylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydro- furanon-(2) (XII)	88
3-Benzylmercapto-4-chlor-5-hydroxy-2,5-dihydro- furanon-(2) (XIII)	89
3-Chlor-4-phenacylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydro- furanon-(2) (XIV)	89
3,4-Bis-phenylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydro- furanon-(2) (XV)	90
3,4-Bis- [4-nitrophenylmercapto] -3-hydroxy- 2,5-dihydrofuranon-(2) (XVI)	90
3,4-Bis-phenacylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydro- furanon-(2) (XVII)	91
3,4-Bis- [4-chlorphenylmercapto] -5-hydroxy- 2,5-dihydrofuranon-(2) (XVIII)	92
3,4-Bis- [carbanilido-methylmercapto] -5-hydroxy- 2,5-dihydrofuranon-(2) (XIX)	92
3-Chlor-4-phenylmercapto-5-acetox-2,5-dihydro- furanon-(2) (XX)	93

3,4-Bis-phenylmercapto-5-acetoxy-2,5-dihydro-furanon-(2) (XXI)	93
3-Chlor-4-benzylmercapto-5-acetoxy-2,5-dihydro-furanon-(2) (XXII)	94
3,4-Bis- [4-chlorphenylmercapto] -5-acetoxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (XXIII)	94
3,4-Dichlor-5-phenylmercapto-2,5-dihydro-furanon-(2) (XXIV)	95
1,2-Bis- [carbo-phenylmercapto] -1,2-bis-phenylmercapto-äthan (XXV)	95
1,2-Bis- [carbo-(4-chlorphenylmercapto)] -1,2-bis-4-chlorphenylmercapto -äthan (XXVI)	96
1,2-Bis- [carbo-benzylmercapto] -1,2-bis-benzylmercapto-äthan (XXVII)	96
1,2-Bis- [carbo-(carbomethoxy-methylmercapto)] -1,2-bis-(carbomethoxy-methylmercapto)-äthan (XXVIII)	97
1,2-Bis- [carbo-(carbanilido-methylmercapto)] -1,2-bis-(carbanilido-methylmercapto)-äthan (XXIX)	98
2-Carboxy-3-chlor-5-carbomethoxy-thiophen (XXX)	98
2-Carboxy-3-brom-5-carbomethoxy-thiophen (XXXI)	99
2,5-Dicarbomethoxy-3-chlor-thiophen (XXXII)	99
2,5-Dicarbomethoxy-3-brom-thiophen (XXXIII)	100
2,5-Dicarboxy-3-chlor-thiophen (XXXIV)	100
2,5-Dicarboxy-3-brom-thiophen (XXXV)	101
2,5-Dicarboxy-thiophen (XXXVI)	101
2,5-Dicarboxy-3-phenylmercapto-thiophen (XXXVII)	102
2,5-Dicarboxy-3- [4-chlorphenylmercapto] -thiophen (XXXVIII)	103
2,5-Dicarboxy-3- [carbanilido-methylmercapto]-thiophen (XXXIX)	103
2-Carboxy-3-phenacylmercapto-5-carbomethoxy-thiophen (XL)	104

2-Carboxy-3- [carbanilido-methylmercapto]- 5-carbanilido-thiophen (XLI)	104
2,5-Dicarbomethoxy-3-hydroxy-thiophen (XLII)	105
2,3-Bis-[benzylmercapto]-bernsteinsäuredimethyl- ester (XLIII)	106
2-Carbanilido-3-hydroxy-5-carbomethoxy-thiophen (XLIV)	106
2-Carbomethoxy-3-hydroxy-5-carboxy-thiophen (XLV)	107
2-Carbanilido-3-hydroxy-5-carboxy-thiophen (XLVI)	107
2-Carboxy-3-chlor-4-hydroxy-5-carbomethoxy- thiophen (XLVII)	108
2,5-Dicarbomethoxy-3-chlor-4-methoxy-thiophen (XLVIII)	109
2,3-Bis-phenylmercapto-3-carbomethoxy- acrylsäure (XLIX)	109
2-Carboxy-3-phenylmercapto-4-hydroxy-5-carbomethoxy- thiophen (L)	110
2-Carbomethoxy-3-amino-4-chlor-thiophen (LI)	110
2-Carbomethoxy-3-N,N-bis-benzoylamino-4-chlor- thiophen (LII)	111
2-Carbomethoxy-3-N,N-bis-acetylamino-4-chlor- thiophen (LIII)	112
<u>Literaturverzeichnis</u>	113

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Arbeit befaßt sich in ihrem ersten Teil mit dem Verhalten von Mucohalogenverbindungen gegenüber Mercaptanen bei unterschiedlichen Versuchsbedingungen. Als Lösungsmittel dient in allen Fällen Methanol.

- 1) Bei Verwendung von Natriumacetat als schwach alkalischem Kondensationsmittel ist folgendes festzustellen:
 - a) Mucochlorsäurepseudomethylester (3,4-Dichlor-5-methoxy-2,5-dihydrofuranon-(2)) liefert mit Mercaptanen nur β -Monosubstitutionsprodukte.
 - b) Werden Mucohalogensäuren (3,4-Dihalogeno-5-hydroxy-2,5-dihydrofuranone-(2)) eingesetzt, entstehen in Abhängigkeit von Konzentration und Nucleophilie des Mercaptans in den meisten Fällen β -Mono- bzw. α,β -Disubstitutionsprodukte mit Hydroxylactonstruktur. Diese können durch Kochen mit einem Essigsäure/Acetanhydrid-Gemisch in die entsprechenden O-Acetylverbindungen übergeführt werden.
 - c) Mucochlorsäurepseudochlorid (3,4,5-Trichlor-2,5-dihydrofuranon-(2)) reagiert mit Mercaptanen stürmisch. Als Endprodukte entstehen mercaptosubstituierte Thiobernsteinsäurederivate.
- 2) Bei der Umsetzung von Mucochlorverbindungen mit Thiophenol unter Verwendung katalytischer Mengen Salzsäure bildet sich 3,4-Dichlor-5-phenylmercapto-2,5-dihydrofuranon-(2).
- 3) Verwendet man als stärker alkalisches Kondensationsmittel Natriummethylat, so kann bei der Umsetzung mit Thiophenol nur das α,β -Disubstitutionsprodukt, mit Benzylmercaptan dagegen das α -Monosubstitutionsprodukt gefaßt werden. Beide Verbindungen besitzen wiederum Hydroxylactonstruktur.
Beim Einsatz von C-H - aciden Mercaptanen, wie z. B.

Thioglykolsäuremethylester entstehen Thiophenverbindungen:

- a) Aus Mucohalogensäure und Thioglykolsäuremethylester bildet sich 2-Carboxy-3-halogeno-5-carbomethoxy-thiophen.
- b) Mercaptosubstituierte Mucochlorsäurederivate mit Hydroxylactonstruktur liefern beim Sieden mit Thioglykolester in 3-Stellung mercaptosubstituierte Thiophene.
- c) Als α, β -disubstituiertes Mucochlorsäurederivat kondensiert 3,4-Bis- [carbanilido-methylmercapto] -5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2) in siedender methanolischer Methylatlösung zu einem mercaptosubstituierten Thiophen.
- d) Mucochlorsäurepseudomethylester und einige andere Mucohalogenverbindungen mit blockierter Hydroxylgruppe liefern mit Thioglykolester 2,5-Dicarbomethoxy-3-hydroxythiophen.
- e) Aus Mono- und Dichlormaleinsäureanhydrid entstehen mit C-H - aciden Mercaptanen ebenfalls Hydroxythiophene.

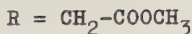
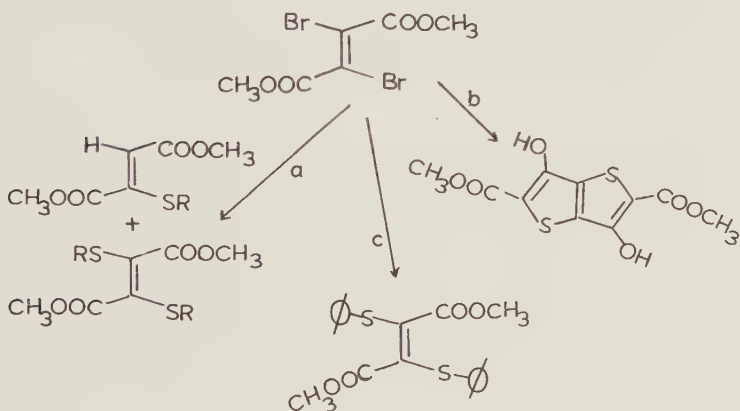
Im zweiten Teil der Arbeit wird die Darstellung von 2-Carbomethoxy-3-amino-4-chlor-thiophen aus 2,2,3-Trichlorpropionsäurenitril und Thioglykolsäuremethylester beschrieben. Bei der Benzoylierung bzw. Acetylierung dieses Thiophens können jeweils nur die N,N-Disubstitutionsprodukte isoliert werden.

THEORETISCHER TEIL
=====

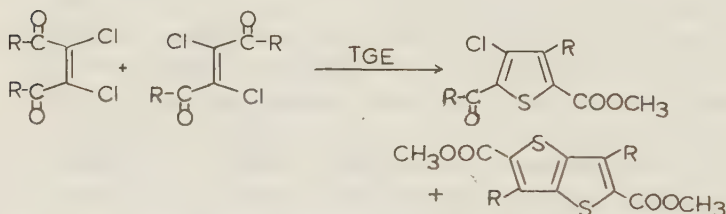
I. Umsetzungen von Mucohalogenverbindungen
mit Mercaptanen

EINLEITUNG

Im Arbeitskreis von H. Fießelmann wurden schon wiederholt die Umsetzungen von α,β -ungesättigten α,β -Dihalogencarbonylverbindungen mit Mercaptanen untersucht. So fand S. Kroll¹⁾, daß sich bei der Reaktion von Dibromacrylester mit Thioglykolsäuremethylester unter Verwendung von Pyridin oder Natriummethylat das 2-Carbomethoxy-3-hydroxy-4-[carbomethoxy-methylmercapto]-thiophen bildet. Als er Dibromfumarester analog umsetzte, konnte er mit Pyridin als Base ein Gemisch offenkettiger Verbindungen isolieren, wobei einmal das bromfreie Monosubstitutionsprodukt entstanden war (Pfeil a des untenstehenden Schemas). Verwendete er eine methanolische Methylatlösung, so bildete sich ein Dihydroxy-thienothiophen (Pfeil b). E. Schreiber²⁾ setzte den gleichen Ester mit Thiophenolat um und erhielt die trans-Form des zweifach phenylmercapto-substituierten Produkts (Pfeil c). H. Graff³⁾ stellte dieselbe Verbindung aus Dichlorfumarester und Thiophenolat dar.

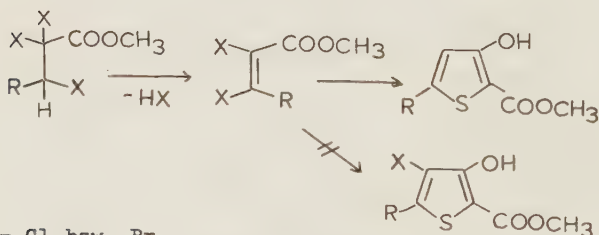


F. Horn⁴⁾ setzte 1,2-Diaroyl-1,2-dihalogeno-äthylene ein. Das cis-trans-Gemisch dieser Verbindungen wurde mit Thioglykolsäuremethylester und einer methanolischen Natriummethylatlösung zur Reaktion gebracht. Er erhielt im Fall der Bromverbindungen ein Gemisch aus Thienothiophen und in 4-Stellung unsubstituiertem Thiophen, im Fall der Chlorverbindungen blieb das Halogenatom im Thiophenmolekül erhalten:



TGE = HS-CH₂-COOCH₃, R = Ar-CO

H. Bourvé⁵⁾ setzte Trihalogencarbonylverbindungen mit Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylat um. Im ersten Reaktionsschritt entsteht hier ebenfalls ein $\alpha\beta$ -ungesättigtes $\alpha\beta$ -dihalogeniertes System:



X = Cl bzw. Br

R = H bzw. COOCH₃

Ein halogenhaltiges Thiophen konnte dabei nicht erhalten werden, es entstand immer die in Stellung 4 unsubstituierte Verbindung.

R. Korn⁶⁾ untersuchte Umsetzungen von Chlorchinonen mit Thiophenol und einigen anderen Mercaptanen, wobei er eine Anzahl verschiedener Substitutionsprodukte darstellen konnte. Außerdem stellte er aus Dichlormaleinsäureanhydrid und Thiophenol die zweifach phenylmercaptosubstituierte Verbindung dar. Als HCl-abspaltende Base diente hier Pyridin:



Es sollten nun Reaktionen ähnlich strukturierter α,β -ungesättigter- α,β -Dihalogen-carbonylverbindungen mit verschiedenen Mercaptanen untersucht werden.

Die Wahl fiel auf Mucochlorsäure (Dichlormaleinaldehydsäure) und einige ihrer Folgeprodukte, wie dem Pseudomethylester, dem Pseudochlorid oder ihrem Oxydationsprodukt Dichlormaleinsäureanhydrid.

Alle diese Verbindungen sind präparativ leicht zugänglich⁷⁾ und in der Literatur ist sehr wenig über ihr Verhalten gegenüber Mercaptanen zu finden.

Die Ausgangsfrage lautete:

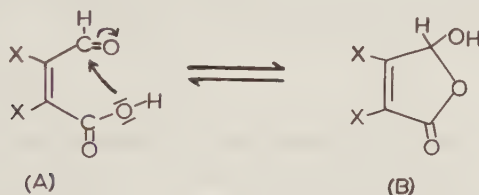
Wie reagieren Mucochlorsäure und strukturell mit ihr verwandte Verbindungen mit Mercaptanen bei unterschiedlichen Versuchsbedingungen?

Zunächst sollten Umsetzungen mit Mercaptanen durchgeführt werden, die keine aktivierte CH_2 -Gruppe besitzen, z. B. mit Thiophenol. Dann interessierten vor allem Reaktionen mit Mercaptanen, die in Nachbarstellung zum Schwefelatom eine C-H-acide Methylengruppe besitzen, wie z. B. Thio-glycolsäuremethylester.

Derartige Umsetzungen sollten bei geeigneten Reaktionsbedingungen zu sonst nur schwer und umständlich zugänglichen 3-Halogenthiophenen führen. Um diese Hypothese verstehen zu können, müssen zunächst Aussagen über Struktur und Reaktivität der Mucohalogenverbindungen gemacht werden.

1. Struktur der Mucohalogenverbindungen

Unter "Mucohalogenverbindungen" versteht man die Halogenomaleinaldehydsäuren und deren strukturverwandte Derivate. Von vielen Autoren wird bei den Reaktionen der Mucohalogen-säuren das folgende tautomere Gleichgewicht diskutiert:



Von der hauptsächlich interessierenden Mucochlorsäure ($X = \text{Cl}$) sind sowohl Derivate der Form (A)^{8) - 12)} als auch solche von (B)^{13) - 16)} bekannt. Verbindung (A) stellt die offenkettige 2,3-Dihalogenmaleinaldehydsäure, Verbindung B 3,4-Dihalogen-5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon(2) dar.

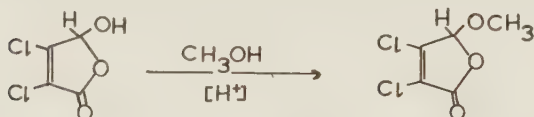
Der Übergang von (A) nach (B) ist als sogenannte "elektrophile" Ring-Ketten-Tautomerisierung aufzufassen, da hier ein elektronensuchendes Teilchen, ein Proton, wandert. Das acide H-Atom der Carboxylgruppe lagert sich an die Formylgruppe unter Bildung des stabilen Hydroxylactons an. Für eine derartige Tautomerisierung gibt es in der Literatur zahlreiche Beispiele.

Über Ring-Ketten-Tautomerisierung ist folgendes zu sagen:

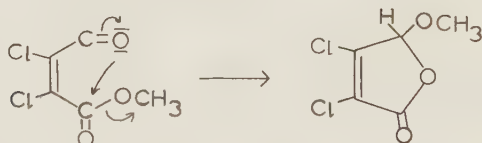
Eine offenkettige Verbindung cyclisiert leicht, wenn

- 1) sich ein Fünf- oder Sechsring bilden kann,
- 2) die zur Ringbildung nötigen Gruppen sterisch günstig zueinander stehen,
- 3) im entstehenden Ring eine Doppelbindung enthalten ist.

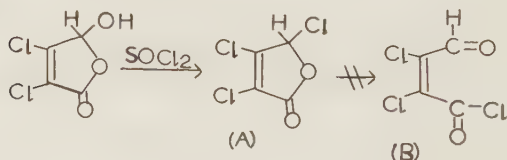
Beim Erhitzen von Mucochlorsäure mit Methanol unter Zusatz katalytischer Mengen Schwefelsäure entsteht 3,4-Dichlor-5-methoxy-2,5-dihydrofuranon⁽²⁾, der sog. "Pseudomethylester" der Mucochlorsäure¹⁴⁾:



Die dazu isomere offenkettige Verbindung wurde kürzlich von E. Winterfeldt und J. Nelke¹⁷⁾ dargestellt und steht mit dem Pseudoester nicht im echten tautomeren Gleichgewicht. Man kann sich die Ringverbindung jedoch rein formal durch eine sog. "nucleophile" Tautomerisierung aus der offenkettigen Form entstanden denken, wobei ein negativ geladener Methoxylrest wandern sollte:



Wird die Dichlormaleinaldehydsäure längere Zeit mit Thionylchlorid unter Rückfluß erhitzt, so entsteht ein α,β -ungesättigtes γ -Chlorlacton¹⁴⁾, das sog. "Pseudochlorid" der Mucochlorsäure:



Die zu (A) tautomere Form (B) ist bisher unbekannt.

Aus der Literatur ist zu entnehmen, daß Säurechloride der α, β -ungesättigten Keto- und Aldehydsäuren, die leicht Fünf- oder Sechsringe bilden können, praktisch immer cyclisch sind^{18) - 26)}.

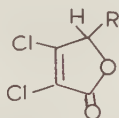
Will man genaueres über die Natur der Mucohalogenverbindungen erfahren, sollte man UV-, IR- und NMR-Spektren zu Rate ziehen.

UV-Spektren¹⁴⁾

Die UV-Spektren der oben behandelten Verbindungen weisen alle auf eine Lactonstruktur hin.

Aufgenommen wurden die Spektren in Äthanol.

Verbindung



Absorptionsmaximum
(molare Extinktion ϵ)

R = OH

227 m μ (26 $\cdot 10^{-3}$)

R = OCH₃

230 m μ (7 $\cdot 10^{-3}$)

R = Cl

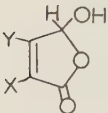
237 m μ (12 $\cdot 10^{-3}$)

Läge jeweils die offenkettige Form vor, dann müßte das Maximum der Absorption im Bereich von 260 - 280 m μ auftreten.

IR-Spektren

Untersucht wurden vor allem die verschiedenen Mucohalogensäuren^{7), 26)}. Die Carbonylabsorptionsbanden um 1800 cm⁻¹ deuten auf ein α, β -ungesättigtes Fünfringlacton hin. Charakteristisch sind weiterhin die OH-Banden bei ca. 3300 cm⁻¹, die im OH-Valenzschwingungsbereich sekundärer Alkohole liegen.

Tabelle der untersuchten Verbindungen:

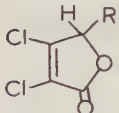
	Trivialname	$\nu_{C=O}$ [cm ⁻¹]	ν_{OH} [cm ⁻¹]
X = Y = Cl	Mucochlorsäure	1770 und 1782	3312
X = Y = Br	Mucobromsäure	1767	3300
X = Br Y = Cl	Hill'sche Säure	1774	3291
X = Cl Y = Br	Kuh'sche Säure	1770 und 1782	3312

Die Carbonylabsorptionsbanden des Pseudomethylesters (1800, 1820 cm⁻¹) und des Pseudochlorids (1810, 1820 cm⁻¹) lassen sich ebenfalls nur mit einer Ringstruktur vereinbaren.

NMR-Spektren

Kernresonanzspektren der Mucohalogenverbindungen wurden bisher noch nicht veröffentlicht. Daher wurden die Spektren der Mucochlorsäure, des Pseudomethylesters und des Pseudochlorids aufgenommen. In allen Fällen war ein Resonanzsignal bei einem τ -Wert von ca. 4 ppm zu finden, das dem Proton in Stellung 5 des Dihydrofuranonringes zugeordnet werden kann.

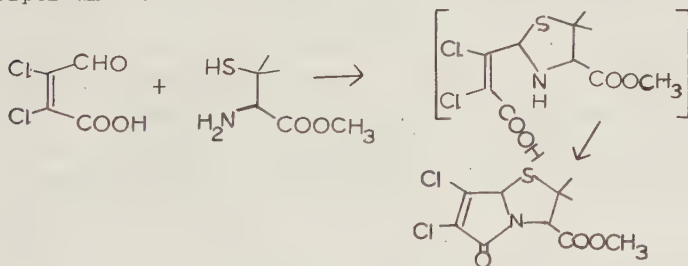
Untersuchte Verbindungen:

	τ_H [ppm]	Lösungsmittel
R = OH	3,83	deuteriertes DMSO
R = OCH ₃	4,34	CCl ₄
R = Cl	3,55	CCl ₄

Zusammenfassend kann man sagen, daß alle eingesetzten Mucohalogenverbindungen in Substanz und auch in den gebräuchlichen Lösungsmitteln als 2,5-Dihydrofuranone(2) vorliegen.

2. Bisherige Umsetzungen von Mucohalogenverbindungen mit Mercaptanen

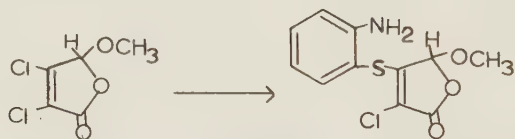
Über Reaktionen der Mucohalogensäuren mit Mercaptanen ist, wie bereits erwähnt, in der Literatur sehr wenig zu finden. Wasserman und Precopio setzten Mucochlorsäure mit Penicillaminhydrochlorid zu einem penicillinähnlichen Körper um²⁷⁾:



Zunächst bildet sich die in eckiger Klammer formulierte Verbindung, die entweder sofort oder nach schwachem Erhitzen zu einem Thiazolidin cyclisiert.

Ein Umsetzungsversuch mit Cystein-Hydrochlorid mißlang
den gleichen Autoren.

S. Seidler²⁸⁾ fand jüngst, daß bei der Reaktion des
Pseudomethylesters der Mucochlorsäure mit o-Aminothiophenol
unter Verwendung von Natriumacetat in methanolischer
Lösung nur die Mercaptogruppe spontan mit dem Lacton
reagiert:



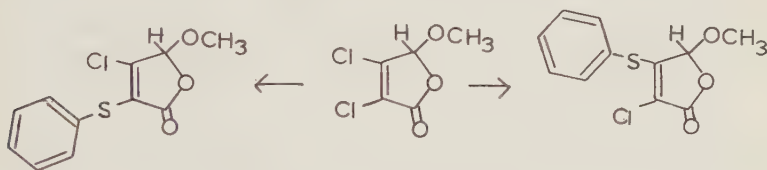
3. Monosubstitutionsprodukte des Mucochlorsäurepseudo-methylesters

a) Thiophenol

Setzt man den Pseudomethylester der Mucochlorsäure mit Thiophenol im äquimolaren Verhältnis unter Zusatz eines geringen Natriumacetat-Überschusses im absoluten Methanol um, so erfolgt sofort heftige Reaktion unter Kochsalzabscheidung. Die Endlösung reagiert sauer und riecht nach Eisessig.

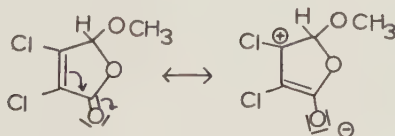
Es entsteht ein Monosubstitutionsprodukt, das noch die Methoxylgruppe enthält.

Der Phenylmercaptorest kann nun in bezug auf die Ring-carbonylgruppe α - oder β -ständig sein:

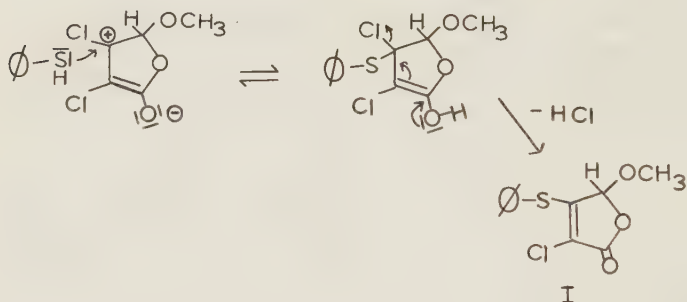


Betrachtet man die bisher untersuchten Umsetzungen des Pseudomethylesters, so reagierte er stets als Fünfring-lacton, und eine Gleichgewichtseinstellung zwischen Pseudoester und offenkettigem Ester war nicht festzustellen, d. h. der einmal dargestellte Pseudoester reagierte immer als solcher²⁹⁾.

Im Ringmolekül des Pseudoesters ist das zur Carbonylgruppe β -ständige Chloratom aufgrund des mesomeren Effekts im α, β -ungesättigten System leichter durch nucleophile Reagenzien austauschbar als das Halogenatom in α -Stellung:

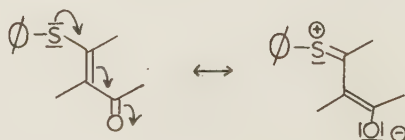


Das Thiophenol wird nun in β -Stellung angreifen. Die Reaktion verläuft eindeutig unter Bildung des Substitutionsprodukts, da das in der methanolischen Lösung vorhandene Acetat-Ion als schwache Base, die sich abspaltende Chlorwasserstoffsäure binden kann. Ohne Natriumacetat ist keine spürbare Umsetzung festzustellen. Die Reaktion kann als 1,4-Addition von Thiophenol an das α, β -ungesättigte System aufgefaßt werden:



Das IR-Spektrum von I (siehe S. 19) entspricht in seiner Grundstruktur dem der Ausgangsverbindung Mucochlorsäurepseudomethylester. Charakteristisch ist die Verschiebung der Valenzschwingungsfrequenzen der Carbonylgruppe von 1800 cm^{-1} nach 1775 cm^{-1} und der C=C - Doppelbindung von 1643 cm^{-1} nach 1600 cm^{-1} .

Man kann diese Tatsache auf den großen Mesomerieanteil der β -ständigen Phenylmercaptogruppe zurückführen, durch den der Doppelbindungscharakter zum Teil aufgehoben wird:



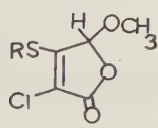
Einen Strukturbeweis liefert die Umsetzung von Thiophenol mit dem Pseudomethylester der α -Brom- β -chlormaleinaldehydsäure. Hier erfolgt nämlich Austausch des Chloratoms unter Bildung der bromhaltigen Verbindung:



b) Kernsubstituierte Thiophenole

Neben dem Thiophenol wurden noch einige am aromatischen Kern substituierte Derivate mit dem Pseudomethylester der Mucochlorsäure umgesetzt. In allen Fällen konnte nur das Monosubstitutionsprodukt isoliert werden. Der Versuch, ein solches aus Verbindung XV durch Veresterung mit Methanol/Schwefelsäure darzustellen, mißlang. Es bildete sich nur ein hochviskoses gelbes Öl, aus dem man keine definierte Verbindung erhalten konnte.

Dargestellte Substitutionsprodukte:

	R		Fp
	I	Phenyl	40-41°
	III	2-Carbomethoxyphenyl	63°
	IV	4-Chlorphenyl	59°
	V	4-Nitrophenyl	98°
	VI	3,4,5-Trichlorphenyl	104°

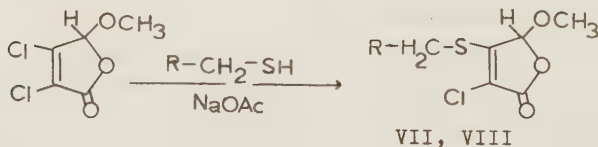
c) C-H - acide Mercaptane

Für die bisherigen Umsetzungen mit dem Pseudomethylester der Mucochlorsäure wurden Thiophenol und kernsubstituierte Thiophenole verwendet. Nun wurden zum Vergleich Mercaptane mit einer C-H - aciden Methylengruppe eingesetzt, nämlich Phenacylmercaptan, Thioglykolsäureanilid und Thioglykolsäuremethylester:



(wobei $R = CO-C_6H_5$, $CO-NH-C_6H_5$, $COOCH_3$)

Auch hier trat beim Zugabe eines geringen Natriumacetat-Überschusses zum äquimolaren Gemisch der beiden Reaktionspartner eine stürmische Umsetzung ein. Im Fall des Phenacylmercaptans und des Thioglykolsäureanilids entsteht in Analogie zum Thiophenol das β -Monosubstitutionsprodukt:



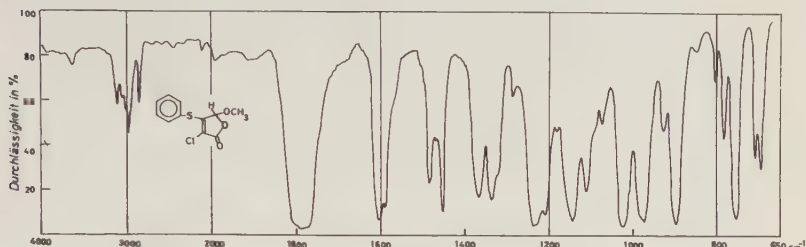
$R = CO-C_6H_5$ (VII)

$R = CO-NH-C_6H_5$ (VIII)

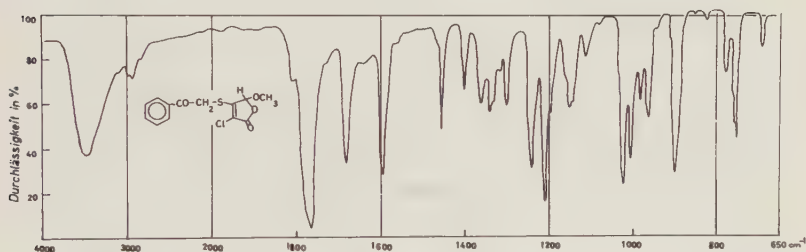
Im Fall des Thioglykolsäuremethylesters entstand ein zähflüssiges Öl, aus dem keine reine Verbindung gewonnen werden konnte.

d) IR - spektroskopischer Vergleich der Monosubstitutionsprodukte des Pseudomethylesters der Mucochlorsäure

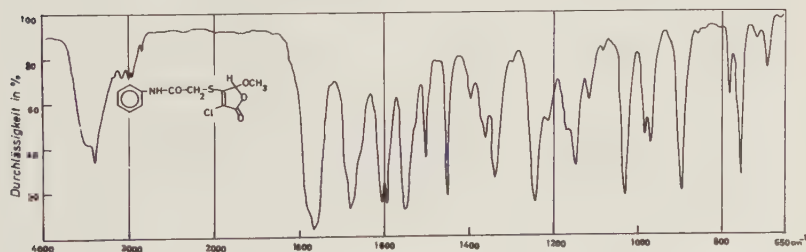
Es sollen nun die IR-Spektren der Substanzen I, VII und VIII abgebildet werden.



IR-Spektrum von 3-Chlor-4-phenylmercapto-5-methoxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (I)



IR-Spektrum von 3-Chlor-4-phenacylmercapto-5-methoxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (VII)



IR-Spektrum von 3-Chlor-4-[carbanilido-methylmercapto]-5-methoxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (VIII)

Tabelle der charakteristischen IR-Banden:

Verbindung	$\nu_{C=O}$ [cm^{-1}] (Lacton)	$\nu_{C=O}$ [cm^{-1}] (Lacton)	$\nu_{C=C}$ [cm^{-1}] (Aromat)
I	1770 1790	1603	1452 1483 1589
VII	1767	1595	1458 1600
VIII	1767 1776	1608	1450 1500 1593

4. Monosubstitutionsprodukte der Mucochlorsäure, die eine Hydroxylacton-Struktur besitzen

a) Thiophenol

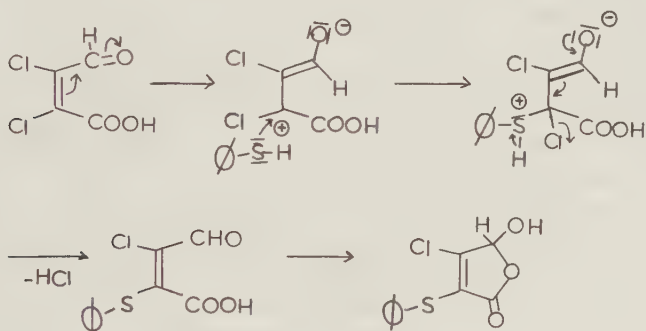
Eine methanolische Lösung von Mucochlorsäure wurde mit Thiophenol im Molverhältnis 1:1 unter Zusatz eines geringen Überschusses an wasserfreiem Natriumacetat umgesetzt. Auch hier fand eine stürmische Reaktion statt. Das als Lösungsmittel dienende Methanol siedete, die Lösung färbte sich gelb und ein feinkörniger Kochsalzniederschlag setzte sich ab. Schon nach kurzem Stehen war der Thiophenolgeruch vollkommen verschwunden, die methanolische Lösung des Reaktionsprodukts reagierte auch hier schwach sauer und roch deutlich nach Essigsäure.

Bei der Umsetzung entstand ein Monosubstitutionsprodukt, wobei ein Chloratom gegen den Phenylmercaptorest ausgetauscht wurde und die Hydroxylacton-Gruppierung erhalten blieb. Die gleiche Verbindung entstand, wenn man anstelle des Natriumacetats Pyridin als HCl-bindende Base einsetzte.

Im Gegensatz zum Pseudoester kann die Mucochlorsäure sowohl offenkettig als auch in der Ringform reagieren. Daher ist die Beurteilung des Reaktionsverlaufs hier zunächst schwieriger.

In der offenen Form der Mucochlorsäure, der Dichlormaleinaldehydsäure ist das zur Formylgruppe β -ständige Halogenatom nucleophil leicht austauschbar, in der Ringform dagegen, das zur Ringcarbonylgruppe β -ständige Chloratom.

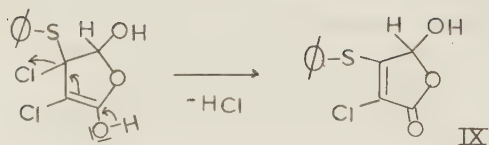
Bei Reaktion der offenkettigen Form würde folgendes Schema gelten:



- 1) Angriff in β -Stellung zur Formylgruppe,
- 2) durch die Base (Natriumacetat bzw. Pyridin) ermöglichte HCl -Abspaltung,
- 3) Tautomerisierung des offenkettigen Produkts zur Hydroxylacton-Form.

Würde die Ringform der Mucochlorsäure reagieren, so ergäbe sich ein anderer Mechanismus.

In Analogie zur Umsetzung von Thiophenol mit dem Pseudomethylester der Mucochlorsäure sollte dann der nucleophile Angriff in β -Stellung zur Ringcarbonylgruppe erfolgen.

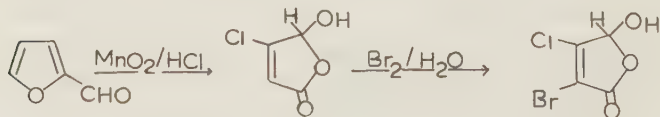


Als Reaktionsprodukt erwartet man hier ein β -Substitutionsprodukt der Mucochlorsäure.

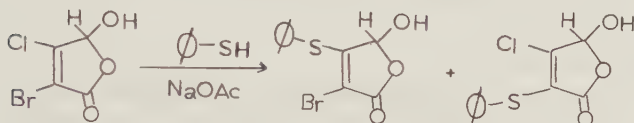
Um die Lage der Phenylmercaptogruppe zu beweisen, wurde das Monosubstitutionsprodukt mit Methanol/Schwefelsäure verestert. Man erhält dann eine Verbindung, die mit der aus dem Pseudomethylester und Thiophenol gewonnenen Substanz I identisch ist (gleiches IR- und NMR-Spektrum, Mischschmelzpunkt brachte keine Depression). Das bedeutet, daß bei der Reaktion der Mucochlorsäure mit Thiophenol im molaren Verhältnis 1:1 β -Substitution unter Bildung von 3-Chlor-4-phenylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (IX) eingetreten war.

Bei der Umsetzung von Mucobromsäure (Dibrommaleinaldehydsäure) mit Thiophenol unter gleichen Bedingungen entstand die analog gebaute, bromhaltige Verbindung (X).

Nun wurde noch α -Brom- β -chlormaleinaldehydsäure eingesetzt. Die sog. "Hill'sche Säure" wird am besten auf folgendem Weg dargestellt³⁰⁾:



Der erwartete alleinige Austausch des Chloratoms unter Bildung des bromhaltigen Reaktionsprodukts fand nicht statt, sondern es entstand ein Gemisch aus α - und β -substituierter Verbindung:



Die Umsetzungen brachten folgendes Ergebnis:

Man erhält ein einheitliches β -Substitutionsprodukt, wenn beide Halogenatome im Molekül gleich sind, also wenn man entweder Mucochlor- oder Mucobromsäure einsetzt. Da sich Brom leichter als Chlor austauschen läßt, tritt bei der Umsetzung der Hill'schen Säure mit Thiophenol teilweise Tautomerisierung der Ringform zur offenkettigen Form ein, und das Mercaptan greift auch an dem zur Carboxylgruppe α -ständigen C-Atom an.

Im IR-Spektrum von IX (siehe S.28) ist eine Bandenverschiebung der $\text{C}=\text{C}$ und der $\text{C}=\text{O}$ -Valenzschwingung ins längerwellige Gebiet zu beobachten:

Mucochlorsäure	IX	
1650	1600	$\nu_{\text{C}=\text{C}} [\text{cm}^{-1}]$
1770	1745	$\nu_{\text{C}=\text{O}} [\text{cm}^{-1}]$
1782	1765	

Dies ist wiederum auf den Mesomerieanteil der zur Ring-carbonylgruppe in Konjugation stehenden Phenylmercapto-gruppe zurückzuführen.

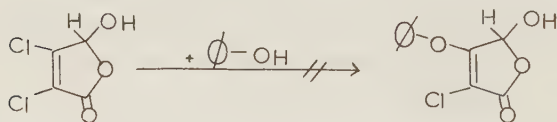
b) Thiosalicylsäuremethylester

Anstelle von Thiophenol wurde nun Thiosalicylsäuremethylester eingesetzt, dessen nucleophiler Charakter durch die orthoständige, elektronenziehende Gruppe geschwächt wird. Beim Umsatz mit Mucochlorsäure im Molverhältnis 1:1 und unter den oben beschriebenen Bedingungen entstand ebenfalls das β -Monosubstitutionsprodukt (XI).

c) Versuch mit Phenol

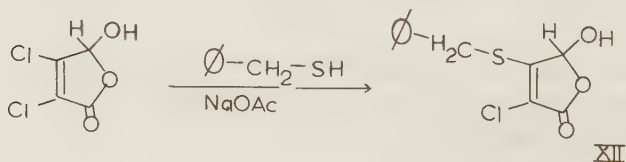
Phenole verhalten sich unter analogen Bedingungen viel reaktionsträger als Thiophenole. Ein Versuch mit dem unsubstituierten Phenol zeigt dies deutlich.

Molare Mengen Mucochlorsäure und Phenol wurden unter Zusatz eines geringen Acetat-Überschusses zusammengegeben. Es fand keine Reaktion statt. Selbst nach mehrstündigem Erhitzen in siedendem Methanol war keine Substitution eingetreten.

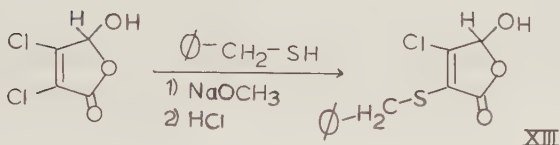


d) Benzylmercaptan

Bei der Umsetzung von Mucochlorsäure mit Benzylmercaptan in absol. Methanol unter Verwendung von Natriumacetat entstand das erwartete Monosubstitutionsprodukt:



Wurden die beiden Komponenten im alkalischen Medium, d. h. unter Verwendung einer methanolischen Methylatlösung umgesetzt, dann isolierte man nach dem Ansäuern eine hydroxylhaltige Verbindung gleicher Summenformel. Durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren war zu erkennen, daß es sich um das α -substituierte Ringprodukt handelte:



Die Bildung von XIII ist leicht zu verstehen, da im alkalischen Medium das offenkettige Carboxylat-Anion der Dichlormaleinaldehydsäure vorliegt. In diesem ist das zur Formylgruppe β -ständige Halogenatom leicht nucleophil austauschbar. Im Falle der Monosubstitution sollte hier das Anion des Benzylmercaptans angreifen. Nach dem Ansäuern erfolgt Tautomerisierung zur Hydroxylactonverbindung.

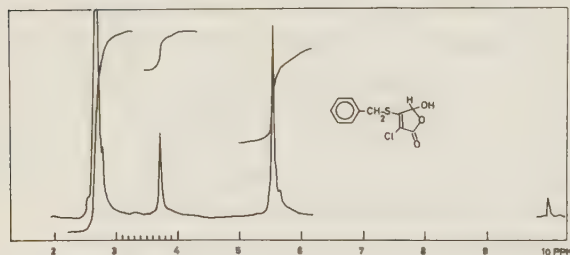
Die IR-Spektren von XII und XIII unterscheiden sich in der Lage der C=O - und C=C - Valenzschwingungsbanden (siehe Abb. S.29).

	$\nu_{\text{C=O}} [\text{cm}^{-1}]$	$\nu_{\text{C=C}} [\text{cm}^{-1}]$
XII	1760 1770 1775	1592
XIII	1773	1603

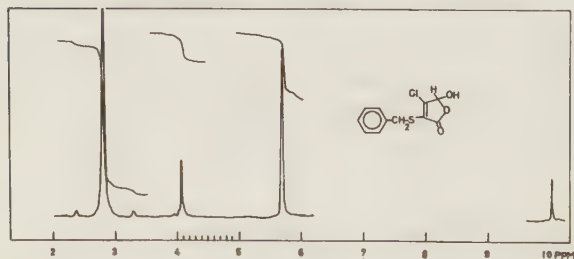
Man kann dies auf die unterschiedliche Substitution am Hydroxylactonring zurückführen.

Einmal beeinflusst der in Nachbarstellung zur Carbonylgruppe stehende Rest die Lage und Aufspaltung der C=O - Gruppe. Zum anderen erniedrigt der zur Lactoncarbonylgruppe in Konjugation stehende Benzylmercaptorest die Bindungsordnung der C=C- und der C=O-Bindung stärker als der zu ihr α -ständige Mercaptoest.

Vergleich der NMR-Spektren von XII und XIII:



60 MHz NMR-Spektrum von 3-Chlor-4-benzylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2). (XII). Lösung in deut. DMSO.

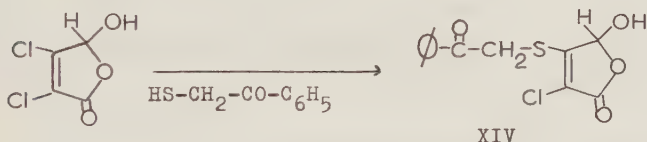


60 MHz NMR-Spektrum von 3-Benzylmercapto-4-chlor-5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2). (XIII). Lösung in deut. DMSO.

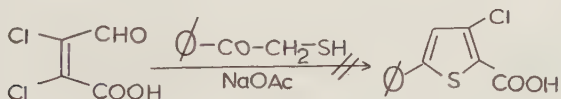
Die Lage des Resonanzsignals des Protons in 5-Stellung des Lactonringes ist abhängig von den Substituenten in α - und β -Stellung. Im Fall des α -Substitutionsprodukts findet man Resonanz bei einem τ -Wert von 4,1 ppm, im Fall des β -Substitutionsprodukts bei $\tau = 3,75$ ppm.

e) Phenacylmercaptan

Nun wurde ein Mol Phenacylmercaptan mit einem Mol Mucoclorsäure und 1,2 Mol Natriumacetat zur Reaktion gebracht. Auch in diesem Fall war eine lebhafte Umsetzung zu beobachten. Unter Kochsalzabscheidung entstand in Analogie zur Umsetzung mit Thiophenol das β -Mono-substitutionsprodukt:



Die theoretisch mögliche Bildung eines Thiophenderivats unter dem Einfluß des schwach basischen Kondensationsmittels Natriumacetat trat nicht ein:

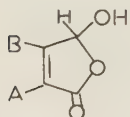


Dieser Versuch zeigt folgendes:

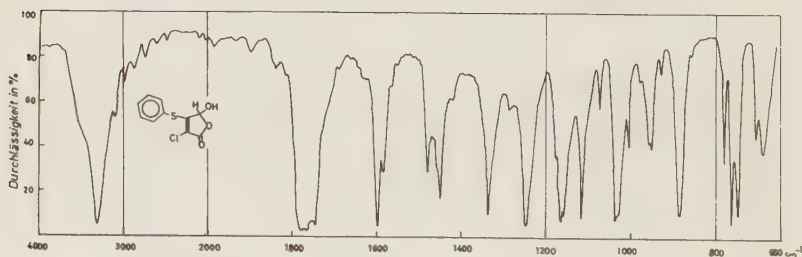
Falls die Darstellung von Thiophenen aus Mucoclorsäure und C-H-aciden Mercaptanen überhaupt gelingen sollte, muß dazu eine stärkere Base als Acetat verwendet werden und im alkalischen Medium gearbeitet werden.

Dann liegt die Dichlormaleinaldehydsäure als offenkettiges Carboxylat-Anion vor und der Angriff des C-H - aciden Mercaptan-Anions wird in β -Stellung zur Formylgruppe erfolgen. Derartige Umsetzungen sollen in einem späteren Kapitel beschrieben werden.

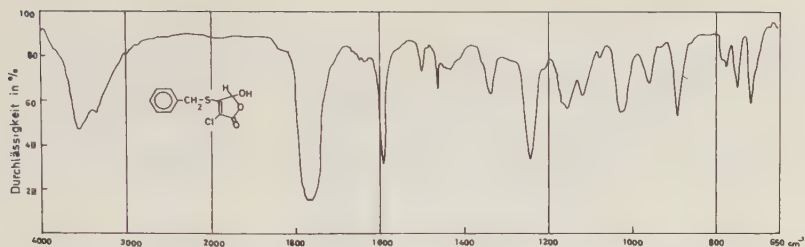
f) Tabelle der dargestellten Monosubstitutionsprodukte

	IX	A = Cl, B = S-C ₆ H ₅	163°
	X	A = Br, B = S-C ₆ H ₅	170°
	XI	A = Cl, B = S- 	147°
	XII	A = Cl, B = S-CH ₂ -C ₆ H ₅	119°
	XIII	A = S-CH ₂ -C ₆ H ₅ , B = Cl	110°
	XIV	A = Cl, B = S-CH ₂ -CO-C ₆ H ₅	202°

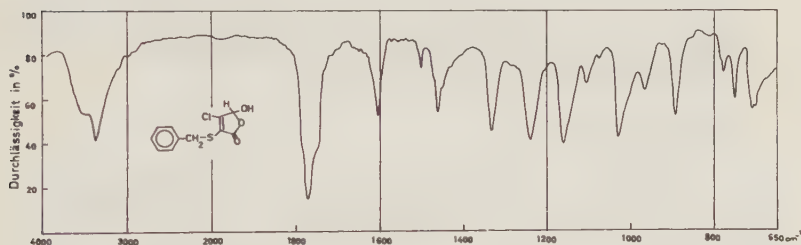
g) IR-spektroskopischer Vergleich:



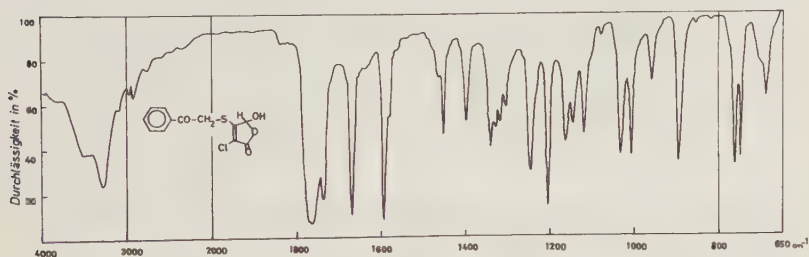
IR-Spektrum von 3-Chlor-4-phenylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (IX)



IR-Spektrum von 3-Chlor-4-benzylmercapto-5-hydroxy-
2,5-dihydrofuranon-(2) (XII)



IR-Spektrum von 3-Benzylmercapto-4-chlor-5-hydroxy-
2,5-dihydrofuranon-(2) (XIII)



IR-Spektrum von 3-Chlor-4-phenacylmercapto-5-hydroxy-
2,5-dihydrofuranon-(2) (XIV)

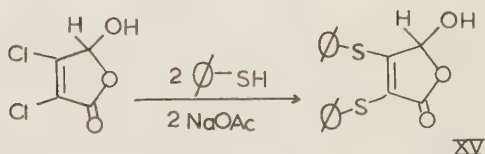
Charakteristische Frequenzen der IR-Spektren von IX, XII, XIII und XIV:

Verbindung	$\nu_{\text{OH}} [\text{cm}^{-1}]$	$\nu_{\text{C}=\text{C}} [\text{cm}^{-1}]$ (Lacton)	$\nu_{\text{C}=\text{O}} [\text{cm}^{-1}]$ (Lacton)
IX	3320	1600	1760 1775
XII	3350	1592	1760 1770 1775
XIII	3370	1603	1773
XIV	3300	1595	1765 1772

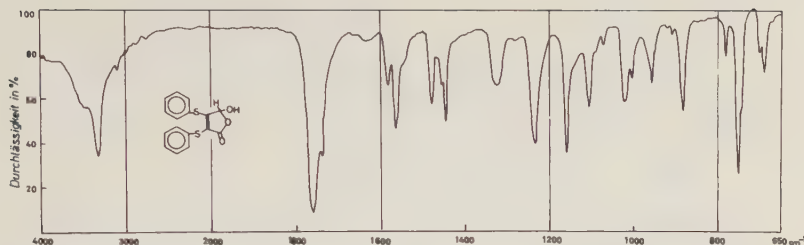
5. Disubstitutionsprodukte der Mucochlorsäure, die eine Hydroxylacton-Struktur besitzen

a) Thiophenol

Bei der Umsetzung von Mucochlorsäure mit Thiophenol im Molverhältnis 1:2 in Methanol unter Zusatz von 2,2 Mol wasserfreiem Natriumacetat erfolgte mit stürmischer Reaktion Austausch der beiden Halogenatome gegen den Phenylmercaptorest:



Es entstand 3,4-Bis-phenylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2).



IR-Spektrum von 3,4-Bis-phenylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2). (XV).

Im IR-Spektrum von XV ist die Frequenz der C=C -Valenzschwingung noch weiter ins längerwellige Gebiet verschoben. Diese Erscheinung haben schon H. Fießelmann und R. Korn⁶⁾ bei α,β -mercaptosubstituierten p-Benzochinonen festgestellt.

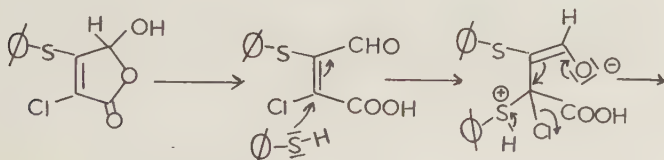
Mucochlorsäure	XV	
1650	1565	$\nu_{C=C} [cm^{-1}]$

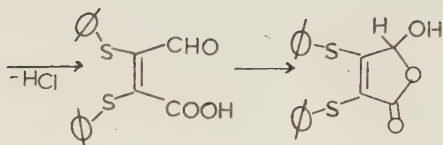
Das bedeutet, daß der Doppelbindungscharakter der C=C -Bindung durch den zweiten Phenylmercaptorest noch weiter geschwächt wird.

Reaktionsmechanismus:

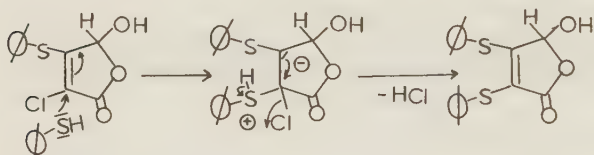
Die Bildung der ersten Stufe erfolgt, wie auf Seite 22 beschrieben. Das Monosubstitutionsprodukt kann nun mit dem Thiophenol weiterreagieren, wobei zwei Mechanismen zu diskutieren sind.

1) Reaktion der offenkettigen Form des Monosubstitutionsprodukts und anschließender spontaner Ringschluß zur Hydroxylacton-Form:





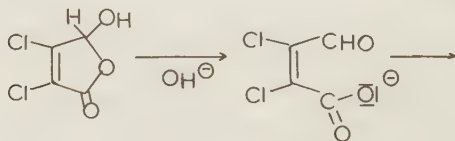
2) Nucleophiler Austausch des Chloratoms im Monosubstitutionsprodukt gegen den Thiophenolrest:

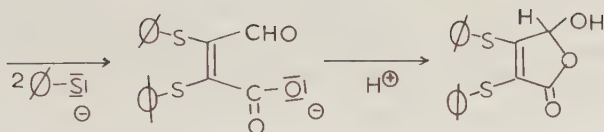


Da, wie beschrieben, eine Tautomerisierung der hydroxylhaltigen Substanzen des Mucohalogen-systems leicht möglich ist, erscheint der erste Mechanismus plausibler als der zweite.

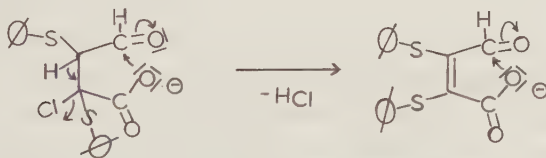
Umsetzungen im alkalischen Medium:

Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen Mucochlorsäure und Thiophenol in überschüssiger Natronlauge entsteht nach anschließendem Ansäuern mit Salzsäure in guter Ausbeute das Disubstitutionsprodukt:





Im wäßrig alkalischen Medium tritt Ringöffnung unter Bildung des Carboxylat-Anions ein. Dieses wird nun vom Thiophenolat-Anion in α - und β -Stellung substituiert. Da zwischen dem negativ geladenen Sauerstoff der Carboxylatgruppe und dem positiv polarisierten Kohlenstoff der Formylgruppe eine elektrostatische Wechselwirkung besteht, findet keine cis-trans-Isomerisierung und dadurch Ausbeuteminderung statt:



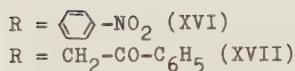
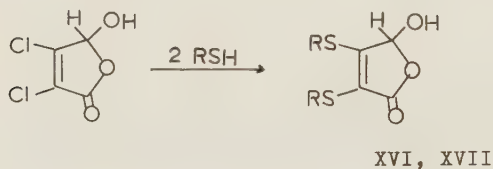
Beim Ansäuern bildet sich der Hydroxylactonring. Verwendete man anstelle von wäßriger Natronlauge eine methanolische Lösung von Natriummethylat, so war aus dem übelriechenden Reaktionsgemisch ebenfalls nur das Disubstitutionsprodukt in reiner Form zu isolieren. Ein Monosubstitutionsprodukt konnte, im Gegensatz zur Umsetzung mit Benzylmercaptan, nicht isoliert werden.

b) Andere Mercaptane

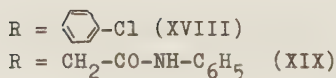
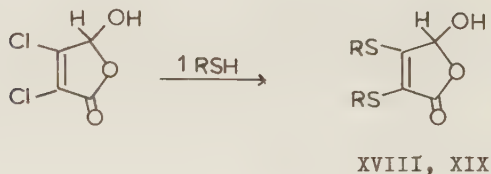
Es wurden noch einige andere Mercaptane mit Mucochlorsäure und Natriumacetat zu Disubstitutionsprodukten umgesetzt.

Dabei konnte folgendes festgestellt werden:

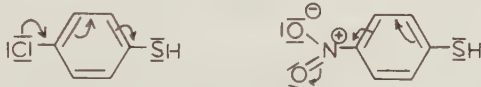
Es gibt Mercaptane, die wie Thiophenol beim molaren Umsatzverhältnis 1:2 das Disubstitutionsprodukt liefern, wie p-Nitrothiophenol oder Phenacylmercaptan,



und es gibt Mercaptane, die sich schon mit einer äquimolaren Menge Mucochlorsäure zum Disubstitutionsprodukt umsetzen und deren Monosubstitutionsprodukt auf diesem Wege gar nicht darstellbar ist, wie p-Chlorthiophenol und Thioglykolsäureanilid:



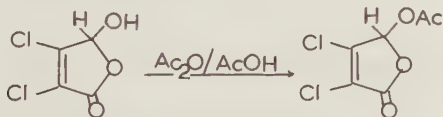
Dieses Ergebnis besagt, daß bei der Reaktion von Mercaptanen mit Mucochlorsäure und Natriumacetat die Nucleophilie des eingesetzten Mercaptans von entscheidender Bedeutung ist. Der nucleophile Charakter des Schwefelatoms im p-Chlorthiophenol ist aufgrund des elektronenliefernden Cl-Atoms größer als im p-Nitrothiophenol, dessen Substituent elektronenziehend wirkt.



Ebenso ist Thioglykolsäureanilid nucleophiler als Phenacylmercaptan.

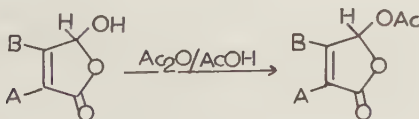
6. Acetate von hydroxylhaltigen Substitutionsprodukten der Mucochlorsäure

Beim Erhitzen von Mucochlorsäure mit einem Essigsäure/Acetanhydrid - Gemisch entsteht die O-Acetylverbindung¹⁴⁾:



Durch diese Umsetzung wird die Ringform der Mucochlorsäure fixiert.

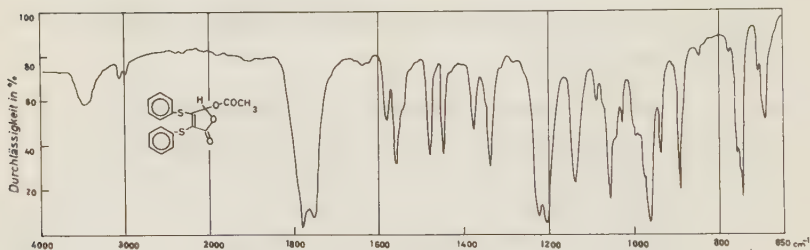
Es gelang nun, diese Reaktion auf Substitutionsprodukte der Dichlormaleinaldehydsäure zu übertragen:



Dargestellte Verbindungen:

	A	B	Fp
XX	Cl	S-C ₆ H ₅	106°
XXI	S-C ₆ H ₅	S-C ₆ H ₅	69°
XXII	Cl	S-CH ₂ -C ₆ H ₅	88°
XXIII	S-  -Cl	S-  -Cl	132°

An dieser Stelle sei das IR-Spektrum eines Acetylderivats abgebildet.



IR-Spektrum von 3,4-Bis-phenylmercapto-5-acetoxy-2,5-dihydrofuranon-(2). (XXI).

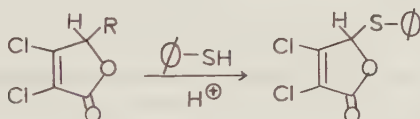
Charakteristische Frequenzen:

Bandenlage [cm ⁻¹]	Zuordnung
1780	C=O -Valenzschw. der Acetylgruppe
1750	C=O -Valenzschw. der Lactoncarbonyl-Gruppe
1446, 1478, 1580	Aromatenbanden
1560	C=C -Valenzschw. des Lactons

7. Darstellung von 3,4-Dichlor-5-phenylmercapto-2,5-dihydrofuranon-(2)

Mucochlorsäure wurde im absoluten Methanol gelöst, etwas konzentrierte Salzsäure zugegeben und mit äquimolarer Menge Thiophenol versetzt. Nach einwöchigem Stehen unter Luftausschluß bildete sich ein Monosubstitutionsprodukt. Es handelt sich um 3,4-Dichlor-5-phenylmercapto-2,5-dihydrofuranon-(2).

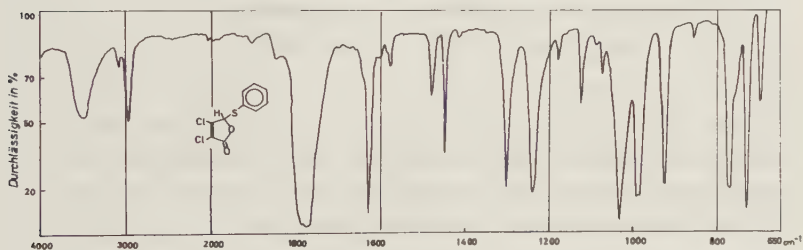
Die gleiche Verbindung entstand unter analogen Bedingungen auch aus dem Pseudomethylester und dem Pseudochlorid der Mucochlorsäure:



XXIV

R = OH, OCH₃, Cl

Das IR-Spektrum von XXIV hat folgendes Aussehen:



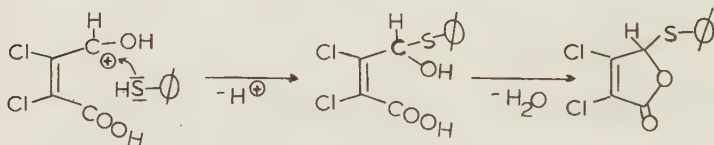
IR-Spektrum von 3,4-Dichlor-5-phenylmercapto-2,5-dihydrofuranon-(2). (XXIV).

Charakteristische Frequenzen im IR-Spektrum von XXIV:

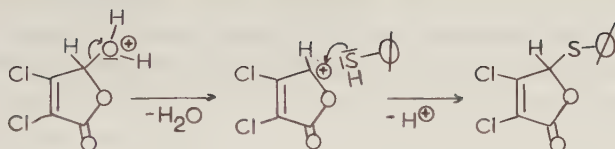
Bandenlage [cm^{-1}]	Zuordnung
1770 1790	C=O -Valenzschw. der Lactoncarbonyl-Gruppe
1630	C=C -Valenzschw. des Lactonringes
1448 1480 1580	Aromatenbanden
1240	C-O -Valenzschw. des Lactons

Bildungsmechanismus:

a) Einmal kann im sauren Medium die protonierte Aldehydgruppe der offenkettigen Form der Dichlormaleinaldehydsäure mit dem Thiophenol ein Halbmercaptol bilden, aus dem unter Wasserabspaltung ein Lacton entsteht:

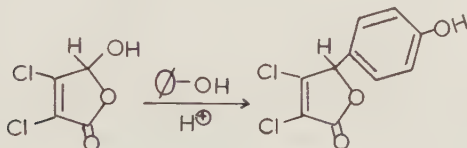


b) Andererseits kann sich durch Angriff eines Protons an der Hydroxylgruppe der Lactonform und Abspaltung eines Wassermoleküls ein stabiles Carboniumion bilden, welches von einem Thiophenolmolekül nucleophil angegriffen wird:



Mechanismus b) ist wahrscheinlicher, da er auch auf den Pseudomethylester und das Pseudochlorid anwendbar ist. Hier würden sich die energiearmen Verbindungen Methanol bzw. Chlorwasserstoff abspalten. Eine Protonierung des Hydroxylactons wird auch bei der Reaktion von o-Benzoylbenzoesäure mit m-Xylol angenommen³¹⁾.

Umsetzung mit Phenol im sauren Medium liefert nach V. Ettel³²⁾ folgendes Reaktionsprodukt:

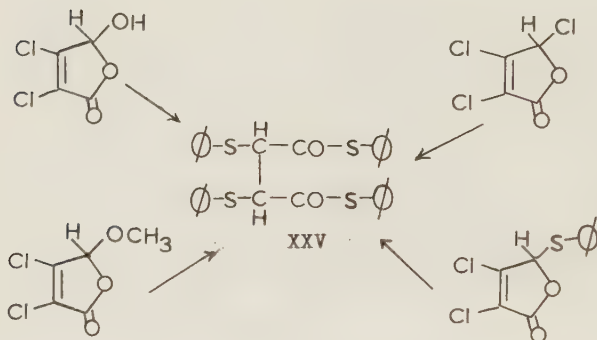


Bei der Reaktion von Mucochlorsäure mit Phenol im sauren Medium erfolgt also die Ausbildung einer C-C - Bindung. Im mineralischen Medium stellt das zur Hydroxylgruppe paraständige C-Atom des Benzolrings die nucleophilste Stelle des Phenolmoleküls dar.

8. Darstellung von Thiobernsteinsäure-Derivaten

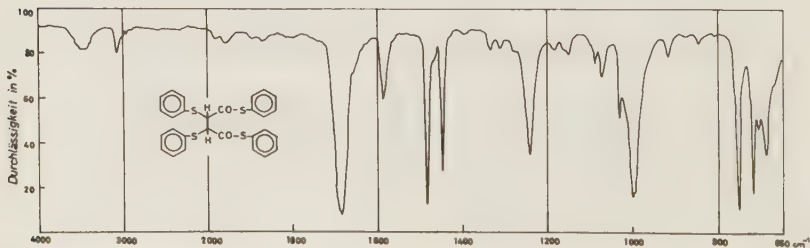
Es wurde nun untersucht, wie sich Mucochlorverbindungen gegenüber einem Thiophenolüberschuß verhalten, wenn die entsprechende Menge Natriumacetat anwesend ist. Dazu wurden Mucochlorsäure, der Pseudomethylester und 3,4-Dichlor-

5-phenylmercapto-2,5-dihydrofuranon-(2) mit Thiophenol im Molverhältnis 1:3 umgesetzt. In allen Fällen erhielt man 1,2-Bis- [carbo-phenylmercapto] -1,2-bis-phenylmercapto-äthan. Diese Verbindung ist als Abkömmling der Thiobernsteinsäure aufzufassen.



Als äußerst reaktionsfreudig erwies sich das Pseudochlorid der Mucochloresäure. Es lieferte in stürmischer Reaktion Verbindung XXV.

Die Struktur von XXV wurde mit Hilfe IR-, NMR- und massenspektroskopischer Untersuchungen geklärt.



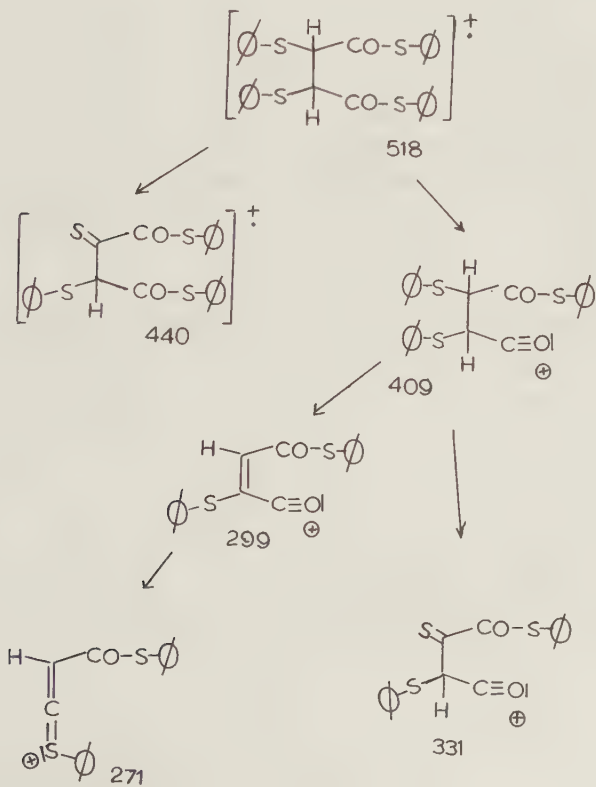
IR-Spektrum von 1,2-Bis- [carbo-phenylmercapto] -1,2-bis-phenylmercapto-äthan. (XXV).

Das IR-Spektrum der vollkommen symmetrisch gebauten Verbindung XXV ist sehr bandenarm. Man findet eine Carbonyl-absorption bei 1700 cm^{-1} , die der Carbophenylmercaptogruppe zuzuordnen ist. Die Absorptionsbande der C-S -Schwingung erscheint bei 1002 cm^{-1} .

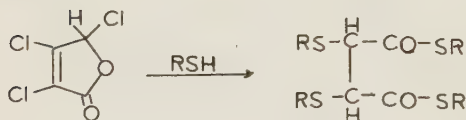
Auch das NMR-Spektrum ist unkompliziert. Die Verbindung gibt nur wenige Resonanzsignale. Die 20 aromatischen Protonen erscheinen bei einem τ -Wert von 2,6 ppm (Zentrum) und die beiden H-Atome als Singulett bei $\tau=5,60\text{ ppm}$.

Das Massenspektrum bestätigt das angenommene Molekulargewicht. Das Moleküllion liegt bei $m/e = 518$.

Charakteristische Bruchstücke findet man bei $m/e = 440$ ($518-440 = 78 = \text{C}_6\text{H}_6$), $m/e = 409$ ($518-409 = 109 = \cdot\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$), $m/e = 331$ ($409-331 = 78 = \text{C}_6\text{H}_6$), $m/e = 299$ ($409-299 = 110 = \text{HS}-\text{C}_6\text{H}_5$), $m/e = 271$ ($299-271 = 28 = \text{CO}$).



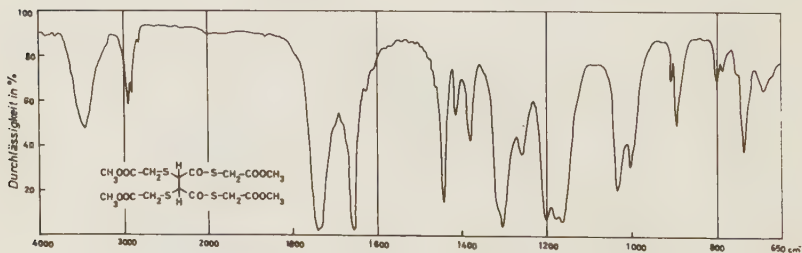
Das Mucochlorsäurepseudochlorid wurde neben dem Thiophenol noch mit einer Anzahl anderer Mercaptane unter Verwendung von Natriumacetat umgesetzt. In allen untersuchten Fällen entstand wiederum ein analog strukturiertes Thiobernsteinsäurederivat.



Dargestellte Verbindungen:

	R	Fp
XXV	C_6H_5	154°
XXVI	 -Cl	190°
XXVII	$\text{CH}_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_5$	154°
XXVIII	$\text{CH}_2\text{---}\text{COOCH}_3$	103°
XXIX	$\text{CH}_2\text{---}\text{CO} \text{---} \text{NH} \text{---} \text{C}_6\text{H}_5$	191°

Als Beispiel sei das IR-Spektrum von XXVIII abgebildet.

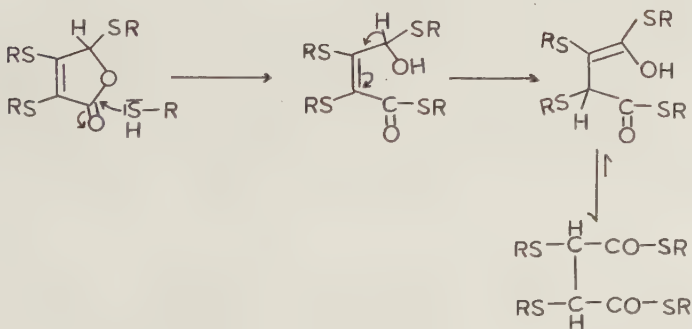


Das IR-Spektrum von 1,2-Bis- [carbo- (carbomethoxy-methyl-mercapto)] -1,2-bis-(carbomethoxymethylmercapto)-äthan (XXVIII) enthält folgende charakteristische Banden:

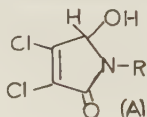
Bandenlage [cm ⁻¹]	Zuordnung
1740	C=O -Valenzschw. der Carbomethoxygruppe
1655	C=O -Valenzschw. der beiden anderen Carbonylgruppen.
1160	C-O -Valenzschwingung
1000	C-S -Schwingung

Reaktionsmechanismus:

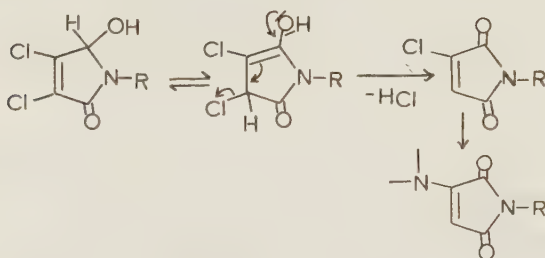
Vermutlich entsteht ein Trisubstitutionsprodukt als Zwischenstufe. Dieses wird aber sofort nucleophil von weiterem Mercaptan angegriffen, wobei der Lactonring geöffnet wird und ein unbeständiges Halbmercaptol entsteht. Aus diesem bildet sich unter Tautomerisierung das stabile Bernsteinsäurederivat.



Eine ähnliche Umlagerung im Mucochlorsäuresystem beobachteten E. Winterfeldt und J. Nelke¹⁷⁾, als sie Substanz (A) mit Pyrrolidin/Eisessig kochten.

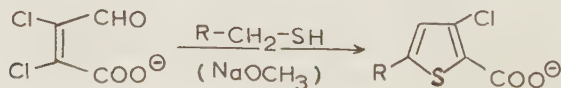


Sie formulierten den Reaktionsverlauf entsprechend:



9. Darstellung von Thiophenen

Umsetzungen von C-H - aciden Mercaptanen mit Mucochlorverbindungen und Natriumacetat führten, wie bereits beschrieben, zu Substitutionsprodukten. Die nun folgenden Reaktionen wurden im alkalischen Medium, unter Verwendung einer methanolischen Methylatlösung durchgeführt. Unter diesen Bedingungen liegen die Mucohalogenensäuren als offenkettige Carboxylate vor und der nucleophile Angriff kann in β -Stellung zur Formylgruppe erfolgen. Als Reaktionsprodukt sollte in diesem Fall ein Thiophenderivat entstehen.

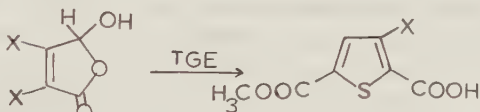


Intensiver untersucht sollten die Reaktionen der Mucohalogenverbindungen mit Thioglykolsäuremethylester werden.

a) Darstellung von 3-Halogenthiofenen

α) Umsetzung von Mucohalogensäuren mit Thioglykolsäuremethylester

Aus dem Thioglykolsäuremethylester wurde mit einer methanolischen Methylatlösung das Anion dargestellt und dieses mit Mucochlorsäure bei 0°C umgesetzt. Man erhielt in glatter Reaktion und sehr guter Ausbeute den bisher unbekannten Halbester der 3-Chlorthiophen-2,5-dicarbon-säure (XXX). Mit der Mucobromsäure entstand das analog gebaute, bromhaltige Thiophen (XXXI).



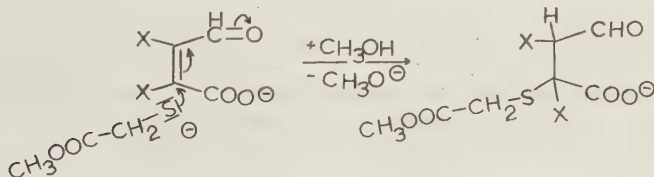
XXX, XXXI

TGE = HS-CH₂-COOCH₃

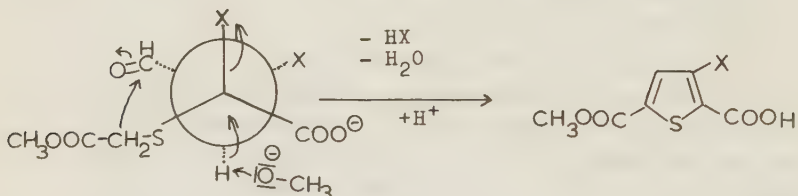
X = Halogen

Reaktionsmechanismus:

Bei dieser "Eintopfreaktion" reagiert das offenkettige Carboxylat-Anion der Mucohalogensäure. Das Thioglykolsäuremethylester-Anion lagert sich nach Art einer Michael-Addition an die β-Position des α,β-ungesättigten Systems an, und das entstehende Carbanion addiert das zunächst vom Katalysator Methylat aufgenommene Proton.



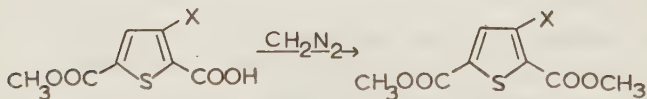
Die Doppelbindung der Mucohalogenensäure wird aufgehoben, und die Formylgruppe kann nun durch Drehung um die C-C - Achse in eine für den Kondensationsschritt günstige Lage kommen.



Unter trans-Eliminierung von HCl und Abspaltung von Wasser erfolgt Ausbildung des energiearmen Thiophensystems. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure erhält man 2-Carboxy-3-chlor (bzw. brom)-5-carbomethoxy-thiophen.

β) Methylierung von XXX und XXXI mit Diazomethan

Die Halbestere XX und XXXI wurden mit einer ätherischen Diazomethanlösung umgesetzt. Die 3-Halogen-2,5-dicarboxymethoxythiophene entstanden in sehr guter Ausbeute.



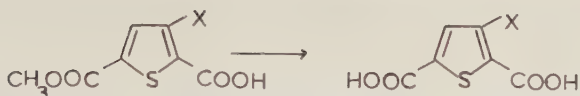
XXX, XXXI

X = Cl (XXXII)

X = Br (XXXIII)

γ) Alkalische Verseifung von XXX und XXXI

Beim Kochen von XXX und XXXI mit conc. NaOH und anschließendem Ansäuern erhält man die Dicarbonsäuren.



XXX, XXXI

X = Cl (XXXIV)

X = Br (XXXV)

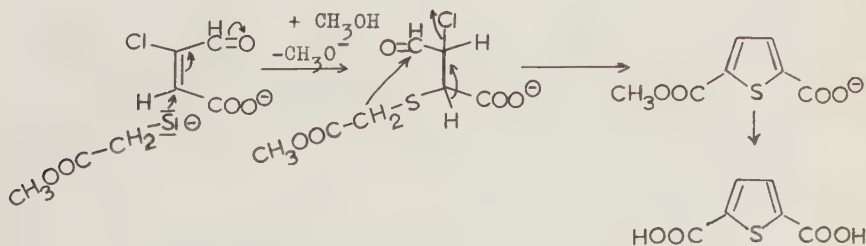
Verbindung XXXIV wurde von J. Teste und N. Lozach³³⁾ aus 2-Acetyl-5-äthyl-thiophen durch Umsetzung mit Natriumhypochlorid und anschließender Oxydation mit Kaliumpermanganat dargestellt.

d) Reaktion von Monochlormaleinaldehydsäure mit Thioglykolsäuremethylester

Nun wurde 2-Chlor-2-formylacrylsäure mit Thioglykolsäuremethylester unter Verwendung einer methanolischen Methyllösung umgesetzt. Diese Säure wird am bequemsten aus Furfurol dargestellt³⁰⁾. Auch sie liegt nach dem IR-Spektrum vollkommen als Hydroxylacton vor. Als Reaktionsprodukt konnte 2,5-Dicarboxythiophen gewonnen werden.

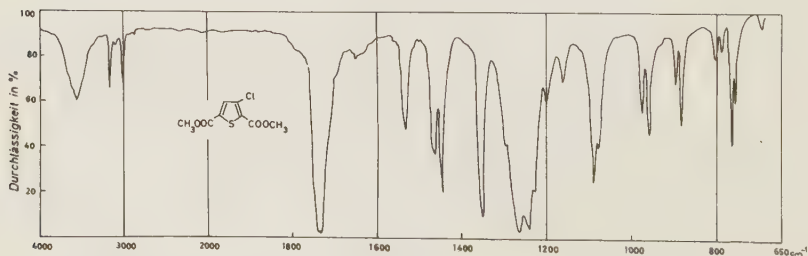
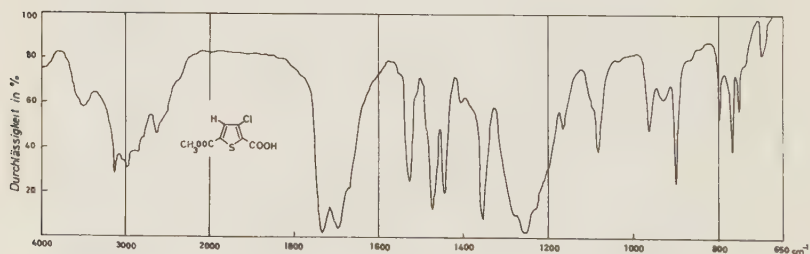
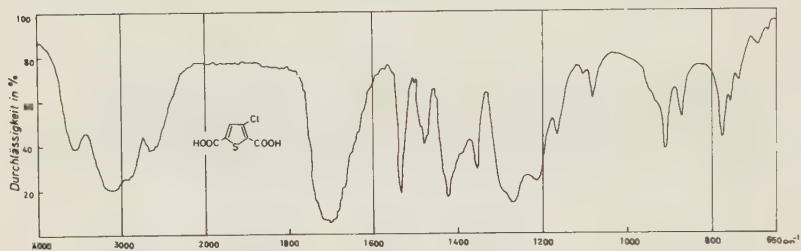
Mechanismus der Umsetzung:

Im alkalischen Medium erfolgt Ringöffnung zum Carboxylat-Anion und das Anion des Thioglykolsäuremethylesters kann sich nucleophil anlagern. Beim Aufarbeiten wird der zunächst entstandene Halbester vollkommen verseift und man isoliert die schon seit langem bekannte Thiophen-2,5-dicarbonsäure.



XXXVI

IR-spektroskopischer Vergleich der Substanzen XXXIV,
XXX und XXXII



Zuordnung der wichtigsten Banden (Wellenzahlen in cm^{-1}):

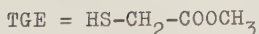
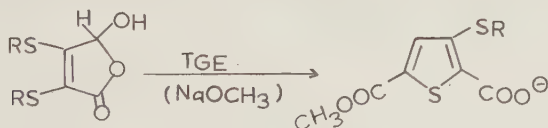
	XXXIV	XXX	XXXII
$\nu_{\text{C-H}}$ (Thiophen)	nicht sichtbar	3130	3160
Banden- progression von COOH	2600-2900	2650-3000	-
$\nu_{\text{C=O}}$ (Ester)	-	1733	1733 1740
$\nu_{\text{C=O}}$ (COOH)	1700	1695	-
$\nu_{\text{C=C}}$ (Thiophen)	1532	1527	1530

b) Umsetzungen von hydroxylhaltigen Substitutionsprodukten der Mucochlorsäure mit Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylat

Es lag nun nahe, Mono- und Disubstitutionsprodukte der Mucochlorsäure einzusetzen, denn auch derartige Verbindungen liegen, wie alle Hydroxylactone, im alkalischen Medium als offenkettige Carboxylat-Anionen vor.

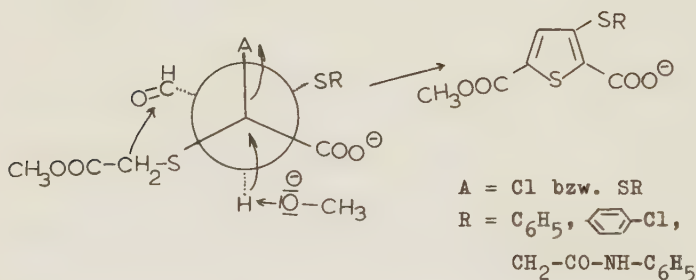
Unter Michael-Addition eines Thioglykolsäuremethylester-Anions und Eliminierung von Chlorid bzw. Mercaptid-Anion, sowie von Wasser sollte Ringschluß zum in 3-Stellung mercaptosubstituierten Thiophen eintreten.

Die Versuchsergebnisse bestätigten diese Vermutung.

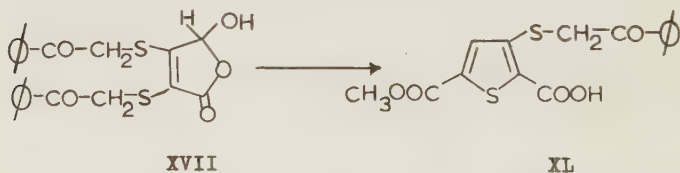


Wegen der Desaktivierung der Mucochlorsäure durch die eingeführten SR-Reste war eine höhere Reaktionstemperatur notwendig (Siedetemperatur des Methanols). Beim Sieden trat in manchen Fällen durch das Reaktionswasser Verseifung der Carbomethoxygruppe ein.

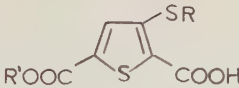
Kondensationsschritt in der Newman-Projektion:



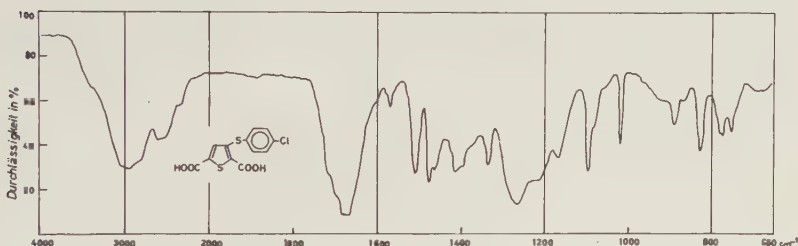
Bei der Umsetzung von Verbindung XVII mit Thioglykolsäuremethylester und einer methanolischen Methylatlösung wurde die Carbomethoxygruppe des entstehenden Thiophens nicht verseift.



Überblick über die dargestellten Verbindungen:

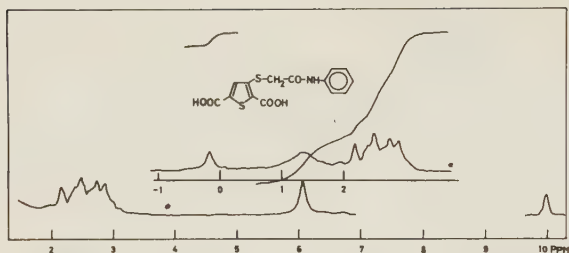
		Fp
XXXVII	$R=C_6H_5, R'=H$	285° (Zers.)
XXXVIII	$R=$  , $R'=H$	290° (Zers.)
XXXIX	$R=CH_2-CONH-C_6H_5, R'=H$	ca. 300° (Zers.)
XL	$R=CH_2-CO-C_6H_5, R'=CH_3$	195°

Es soll nun das IR-Spektrum der Substanz XXXVIII, sowie die NMR-Spektren von XXIX und XL abgebildet werden.



IR-Spektrum von 2,5-Dicarboxy-3- [4-chlorphenylmercapto]-thiophen. (XXXVIII)

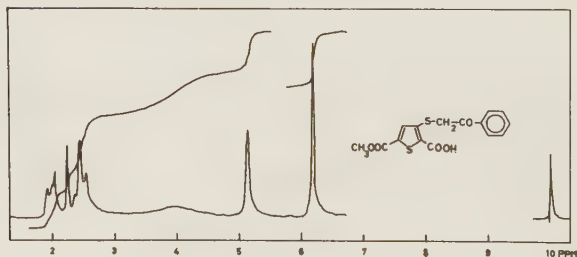
Bandenlage [cm ⁻¹]	Zuordnung
2500-3000	Bandenprogression der COOH-Gruppe
1670	C=O Valenzschw. von COOH
1570	C=C Valenzschw. (Phenylgr.)
1510	C=C Valenzschw. (Thiophen)



60 MHz NMR-Spektrum von 2,5-Dicarboxy-3- [carbanilido-methylmercapto] -thiophen. (XXIX)

Interpretation:

Chem. shift τ [ppm]	Multiplizität	P.Z.	Zuordnung
6,1	Singulett	2	Methylengruppe
2,5 (Zentrum)	Multiplett	5	Phenylgruppe
1,25	Singulett	2	Carboxylgruppen
- 0,25	Singulett	1	sek. Aminogruppe



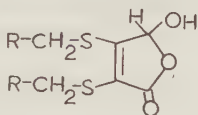
60 MHz NMR-Spektrum von 2 Carboxy-3-phenacylmercapto-5-carbomethoxy-thiophen. (XL)

Zuordnung der Resonanzsignale im NMR-Spektrum von XI:

Chem. shift τ [ppm]	Multiplizität	P.Z.	Zuordnung
6,2	Singulett	3	Carbomethoxygruppe
5,2	Singulett	2	Methylengruppe
4,0	Singulett	1	Carboxylgruppe
2,45 (Zentrum)	Multiplett	3	Aromatische Protonen des Phenylkerns. Aufspaltung durch Anisotropiekegel der benachbarten Carbonylgruppe.
2,0 (Zentrum)	Multiplett	2	
2,25	Singulett	1	Thiophenproton

c) Ringschluß eines hydroxylhaltigen Disubstitutionsprodukts mit Natriummethylat

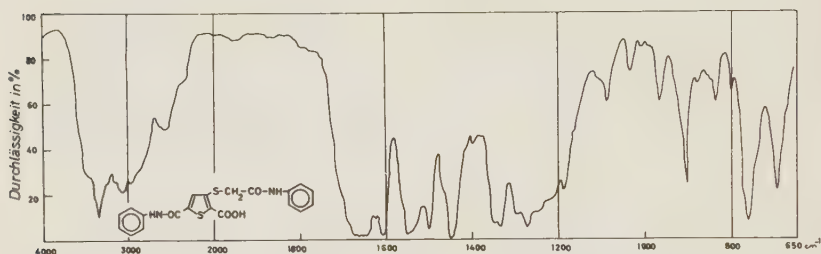
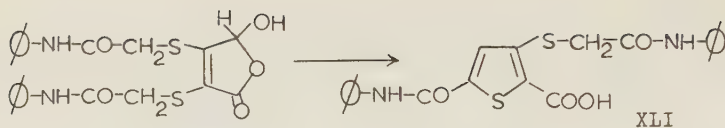
Es sollte nun untersucht werden, ob sich durch Behandeln eines Disubstitutionsprodukts der Mucochlorsäure vom folgenden Typus



mit einer methanolischen Methylatlösung ein Thiophen-derivat herstellen läßt. Aus diesem Grund wurde Verbindung XIX mit Natriummethylat umgesetzt.

Die Komponenten wurden drei Stunden im siedenden Methanol erhitzt. Aus der zunächst klaren Lösung fiel relativ schnell ein hellgelber Niederschlag aus. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure isolierte man eine Substanz, die in Methanol praktisch unlöslich war.

Es entstand 2-Carboxy-3- [carbanilido-methylmercapto] -5-carbanilido-thiophen (XLI).

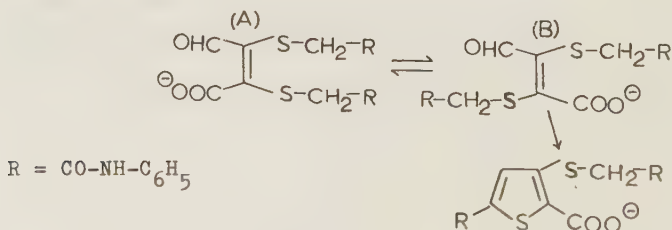


IR-Spektrum von 2-Carboxy-3- [carbanilido-methylmercapto]-5-carbanilido-thiophen (XLI).

Wichtigste Banden:

Lage [cm ⁻¹]	Zuordnung
3350	N-H Valenzschwingung
2500 - 3100	Bandenprogression der assoziierten Carboxylgruppe
1640, 1675	C=O Valenzschw. von COOH
1553, 1610	C=O Valenzschw. von CO-NH-C ₆ H ₅
1450, 1500, 1560	Aromatenbanden

Reaktionsmechanismus:



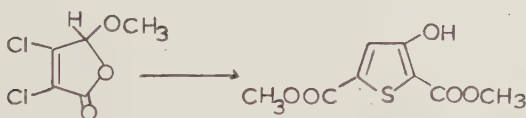
Im alkalischen Medium wird das offenkettige Carboxylat-Anion (A) gebildet. Aus (A) kann ein Ringschluß zum Thiophen nicht erfolgen, (A) muß sich dazu erst nach (B) isomerisieren. Dieser energieverbrauchende Vorgang ist aber aus zwei Gründen möglich, denn

- 1) kann sich ein energetisch begünstigtes Thiophen bilden,
- 2) ist das Reaktionsprodukt im Lösungsmittel Methanol schwer löslich.

Daher verschiebt sich das Reaktionsgleichgewicht stark zugunsten dieses Endprodukts. Eine derartige cis-trans-Isomerisierung zwecks nachfolgender Thiophenbildung ist schon wiederholt beobachtet worden³⁴⁾.

d) Umsetzung von Mucochlorsäurepseudomethylester mit Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylat

Nachdem H. Fießelmann und K. H. Hollenbach³⁵⁾ bei der Reaktion von Mucobromsäurepseudomethylester mit Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylat als Endprodukt 2,5-Dicarbomethoxy-3-hydroxy-thiophen erhielten, wurde nun Mucochlorsäurepseudomethylester eingesetzt. In guter Ausbeute konnte das gleiche Hydroxythiophen isoliert werden.

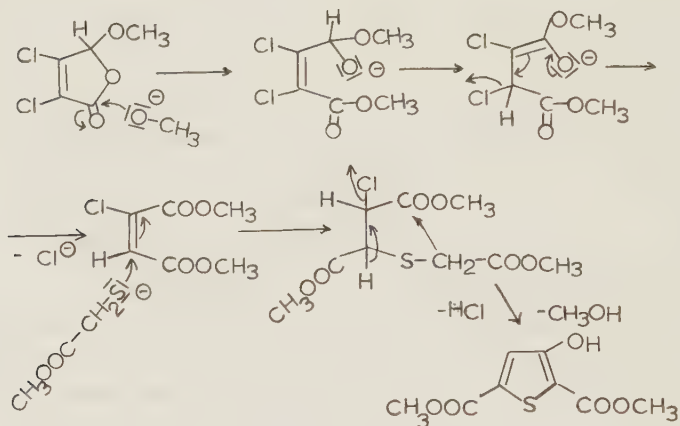


XLII

Verbindung XLII wurde im Arbeitskreis von H. Fießelmann schon wiederholt nach verschiedenen Methoden dargestellt^{36), 37), 38), 39)}.

Interessant an dieser Umsetzung ist, daß anders als beim Reaktionsprodukt mit Mucochlorsäure, hier kein Halogen mehr im Molekül verbleibt.

Die Reaktion verläuft vermutlich nach folgendem Mechanismus.

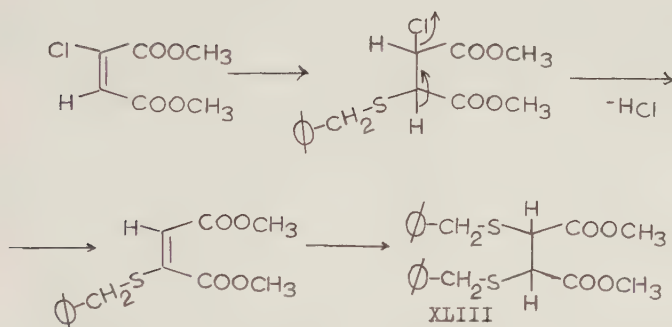


Das Methylation öffnet den Lactonring und es bildet sich das Natriumsalz eines Halbacetals. Dieses ist instabil und lagert sich unter Chlorid-Eliminierung in Monochlormaleinsäuredimethylester um. Auch hier tritt also eine Tautomerisierung unter H-Wanderung ein, wie sie anscheinend für derartige Systeme charakteristisch ist. An diese Zwischenstufe lagert sich nach Art einer Michael-Addition ein Thioglykolsäuremethylester-Anion an. Dann erfolgt Dieckmann-Kondensation zum Hydroxythiophen.

Es wurde nun versucht, die Zwischenstufe Monochlormaleinsäuredimethylester zu isolieren.

Beim Behandeln von Mucochlorsäurepseudomethylester mit Methylat und anschließendem Ansäuern entstand nach dem NMR-Spektrum ein kompliziertes Reaktionsgemisch aus mehreren Produkten und unverändertem Pseudoester.

Wurde die Reaktion unter Verwendung von Benzylmercaptan durchgeführt, dann konnte man ein Derivat des Maleinsäuredimethylesters fassen. Die C-H - Acidität dieses Mercaptans ist für eine Thiophenbildung zu gering. Die zuletzt erwähnte Umsetzung verläuft vermutlich nach folgendem Schema:

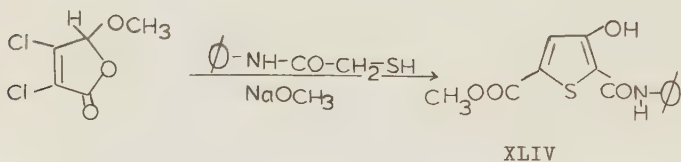


An den Monochlormaleinsäuredimethylester addiert sich ein Molekül Benzylmercaptan. Anschließend wird ein Molekül HCl eliminiert und ein zweites Molekül Benzylmercaptan lagert sich unter Bildung von 2,3-Dibenzylmercapto-bernsteinsäuredimethylester an.

Die Reaktion verläuft also immer dann eindeutig über die Chlormaleinester-Zwischenstufe, wenn sich ein energetisch stabiles Endprodukt (Bernsteinsäurederivat oder Thiophen) bilden kann.

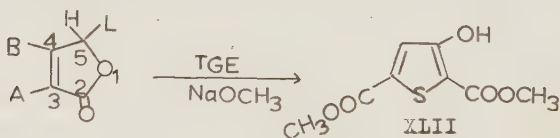
e) Umsetzung von Mucochlorsäurepseudomethylester mit Thioglykolsäureanilid

Als weitere Mercaptan-Komponente wurde Thioglykolsäureanilid mit dem Pseudomethylester der Mucochlorsäure unter Verwendung von Natriummethylat zur Reaktion gebracht. Es entstand das erwartete 2-Carbomethoxy-4-hydroxy-5-carbanilidothiophen.



f) Andere Wege zum 2,5-Dicarbomethoxy-3-hydroxy-thiophen

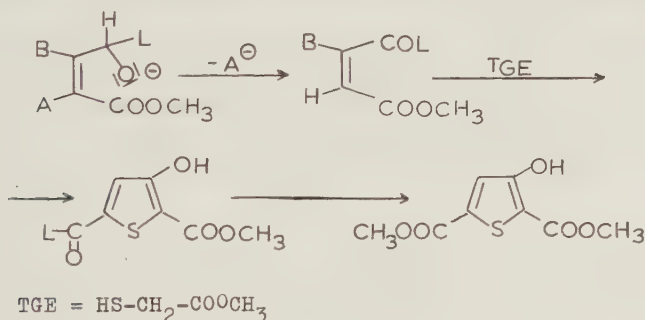
α) Es wurde gefunden, daß immer dann Verbindung XLII entsteht, wenn in Stellung 5 der Mucohalogenverbindung anstelle der OH-Gruppe eine günstige Abgangsgruppe L zu finden ist.



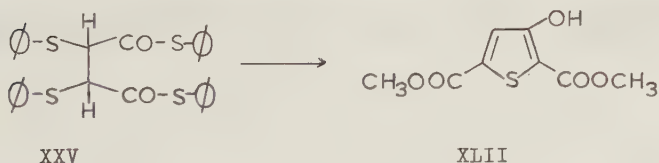
Untersuchte Fälle:

- 1) A = B = L = Cl
- 2) A = B = Cl, L = SC₆H₅
- 3) A = B = SC₆H₅, L = O-COCH₃

Ein Chlorthiophen bildet sich nur, wenn $L = OH$ ist, denn nur dann kann das offenkettige Carboxylation entstehen. Ist $L = OCH_3$, SC_6H_5 , $O-COCH_3$, wird die Ringstruktur fixiert und das Methylation greift am Lactoncarbonyl-Kohlenstoffatom nucleophil an. Vermutlich lagert sich das entstehende Natriumsalz zunächst in die an der α -Stellung zur Carbomethoxygruppe unsubstituierte Verbindung um. An diese Verbindung addiert sich das Thioglykolsäuremethylester-Anion, dann folgt Ringschluß zum Thiophen und mit überschüssigem Methylation solvolytische Spaltung zum Methylester.

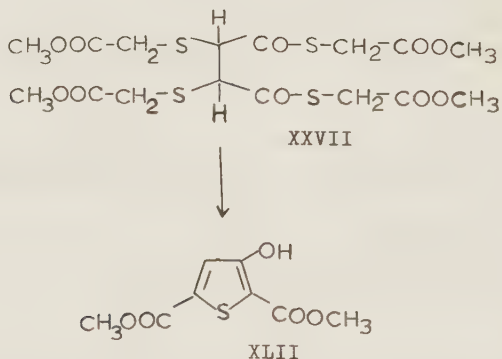


(β) Verbindung XXV, aus Mucochlorsäurepseudochlorid und Thiophenol gewonnen, wurde mit Thioglykolsäuremethylester und einem Natriummethylat-Überschuß umgesetzt. Bei dieser Reaktion entstand ebenfalls XLII.



Die Umsetzung beginnt vermutlich mit der Eliminierung von Thiophenol, verursacht durch die angreifende Base Methylat. Außerdem wird der Thioester durch Methylat solvolytisch gespalten. Als Zwischenprodukt bildet sich ein Derivat des Maleinsäuredimethylesters. Dieses reagiert mit dem Anion des Thioglykolsäuremethylesters. Unter Eliminierung von Thiophenol und von Methanol bildet sich wiederum 2,5-Dicarbomethoxy-3-hydroxy-thiophen (XLII).

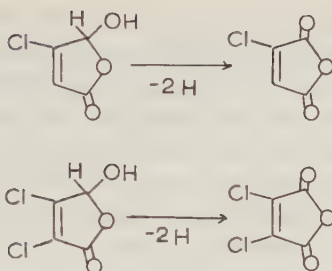
γ) Behandeln von XXVIII mit siedender methanolischer Methylatlösung. Auch hier konnte Verbindung XLII isoliert werden.



Der Reaktionsmechanismus ist mit dem zuletzt besprochenen verwandt.

g) Darstellung von Hydroxythiophen-Verbindungen aus Mono- und Dichlormaleinsäureanhydrid und C-H - aciden Mercaptanen

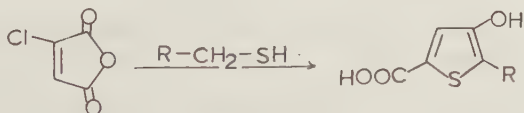
Nun wurden noch einige Umsetzungen von Mercaptanen mit Mono- und Dichlormaleinsäureanhydrid durchgeführt. Beide Verbindungen sind als Dehydrierungsprodukte von Mucohalogenverbindungen aufzufassen.



Bei der Umsetzung der beiden Anhydride mit C-H - aciden Mercaptanen unter Verwendung von Natriummethylat wurde Bildung von Thiophenen erwartet.

∞) Reaktion von Monochlormaleinsäureanhydrid mit C-H - aciden Mercaptanen

Als Produkt der Umsetzung von Monochlormaleinsäureanhydrid mit Thioglykolsäuremethylester bzw. Thioglykolsäureanilid und überschüssiger methanolischer Methylatlösung konnte 2-Carbomethoxy-3-hydroxy-5-carboxy-thiophen bzw. 2-Carbanilido-3-hydroxy-5-carboxy-thiophen gewonnen werden. Beide Reaktionen verliefen glatt bei 0°C.

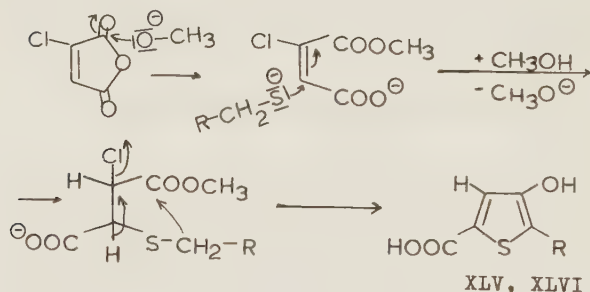


R = COOCH₃ (XLV)

R = CO-NH-C₆H₅ (XLVI)

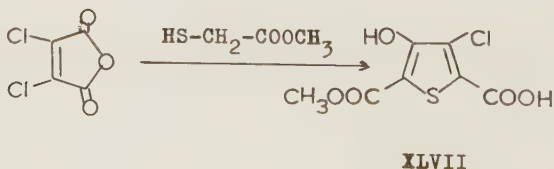
Reaktionsmechanismus:

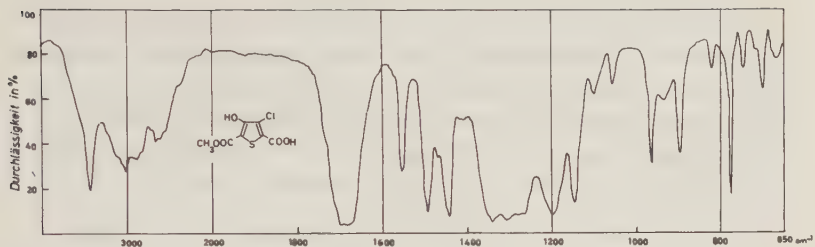
Im ersten Reaktionsschritt erfolgt durch das Methylation Öffnung des Lactonrings unter Bildung des Halbesteranions der Monochlormaleinsäure. Mit diesem α,β -ungesättigten System reagiert nun das Na-Salz des C-H - aciden Mercaptans unter Bildung eines Carbanions. Dieses wird vom Methanol sofort protoniert. Aus dem Anlagerungsprodukt kann sich in gewohnter Weise durch trans-Eliminierung von HCl und Abspaltung von CH_3OH ein Hydroxythiophen bilden (Verbindung XLV bzw. XLVI).



(β) Reaktion von Dichlormaleinsäureanhydrid mit Thioglykolsäuremethylester.

Nun wurde anstelle von Monochlormaleinsäureanhydrid, Dichlormaleinsäureanhydrid mit Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylat umgesetzt. Es entstand das erwartete 2-Carboxy-3-chlor-4-hydroxy-5-carbomethoxythiophen (XLVII).

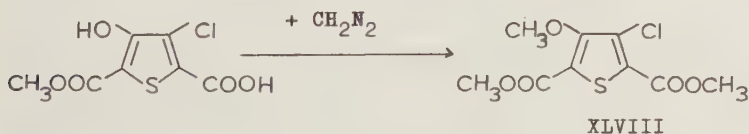




IR-Spektrum von 2-Carboxy-3-chlor-4-hydroxy-5-carbomethoxy-thiophen. (XLVII)

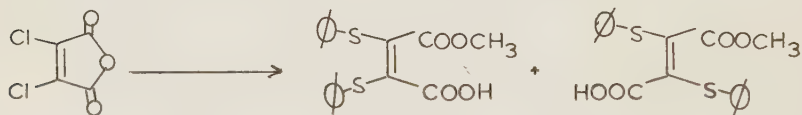
Bandenlage [cm ⁻¹]	Zuordnung
3420	OH Valenzschwingung der Hydroxylgruppe
2550 - 3000	Bandenprogression der assoziierten Carboxylgruppe
1670 - 1700	breite C=O Valenzschwingungsbande (chelatisierte Carbomethoxygruppe, sowie Carboxylgruppe)
1548	C=C Valenzschwingung des Thiophengerüsts
772	Ring-breath-Schwingung des Thiophengerüsts

Verbindung XLVII wurde mit einer ätherischen Diazomethan-Lösung versetzt. Unter lebhafter Stickstoff-Entwicklung konnte in fast quantitativer Ausbeute das 2,5-Dicarboxy-3-chlor-4-methoxythiophen gewonnen werden.



γ) Darstellung von 2-Carboxy-3-phenylmercapto-4-hydroxy-5-carbomethoxy-thiophen

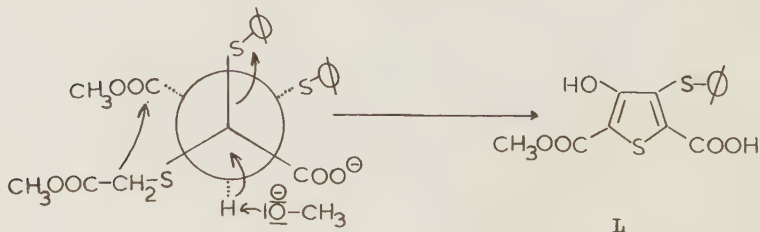
Läßt man äquimolare Mengen Dichlormaleinsäureanhydrid und Thiophenol in Anwesenheit der entsprechenden Menge Natriumacetat miteinander reagieren, so erfolgt auch hier eine stürmische Umsetzung. Nach dem Aufarbeiten in gewohnter Weise konnte das cis-trans-Gemisch von 2,3-Bis-phenylmercapto-3-carbomethoxy-acrylsäure (XLIX) gewonnen werden.



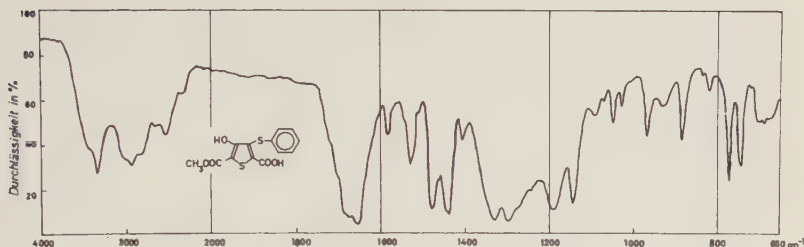
XLIX

Die beiden Isomeren wurden nicht getrennt, da für die weitere Umsetzung mit Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylat das cis-trans-Gemisch eingesetzt werden kann.

Das cis-trans-Gemisch XLIX wurde nun mit Thioglykolsäuremethylester im absoluten Methanol umgesetzt. In der Kälte erfolgte keine Reaktion, erst nach mehrstündigem Erhitzen konnte 2-Carboxy-3-phenylmercapto-4-hydroxy-5-carbomethoxy-thiophen (L) gewonnen werden. Dabei addiert sich wiederum das Anion des Thioglykolsäuremethylesters an die β -Position des α,β -ungesättigten Systems, wobei aus beiden Isomeren das gleiche Thiophen (L) gebildet wird.



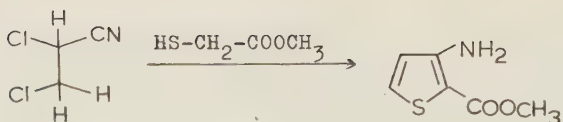
Es soll nun das IR-Spektrum von L abgebildet werden.



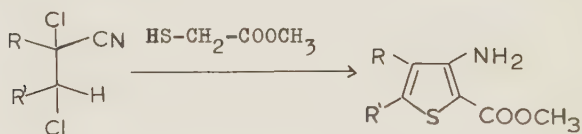
IR-Spektrum von 2-Carboxy-3-phenylmercapto-4-hydroxy-5-carbomethoxy-thiophen. (L)

Bandenlage [cm ⁻¹]	Zuordnung
3350	OH Valenzschwingung der enol. Hydroxylgruppe
2500 - 3000	Bandenprogression der Carbonylgruppe
1680	C=O Valenzschw. der Carbomethoxygruppe
1655	C=O Valenzschw. der Carboxylgruppe
1580	C=C Valenzschw. der Phenylgruppe
1530	C=C Valenzschw. des Thiophens

II. Darstellung eines 3-Aminothiophens



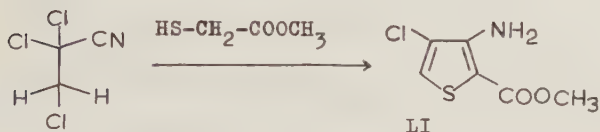
H. Fießelmann und K. H. Büttner⁴⁵⁾ übertrugen diese Reaktion auf α -substituierte und α,β -disubstituierte α,β -Dichlornitrile:



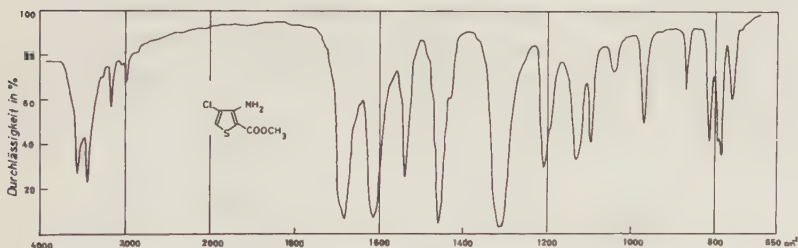
Schließlich fanden H. Fießelmann und K. H. Schmidt⁴⁶⁾, daß man auch β -Chlorvinylnitrile mit Thioglykolsäuremethylester unter Verwendung von Natriummethylat zu 3-Aminothiophen-Verbindungen umsetzen kann.

1. Umsetzung von Trichlorpropionsäurenitril mit Thioglykol- säuremethylester und Natriummethylat

Beim Umsetzen von 2,2,3-Trichlorpropionsäurenitril mit Thioglykolsäuremethylester und Natriummethylat entstand 2-Carbomethoxy-3-amino-4-chlor-thiophen.



Das erhaltene Aminothiophen LI stellt eine schwach gelb gefärbte Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 64°C dar. Die Substanz gibt die für Aminothiophene charakteristische rote Fichtenspanreaktion und eine positive Beilstein-Probe.



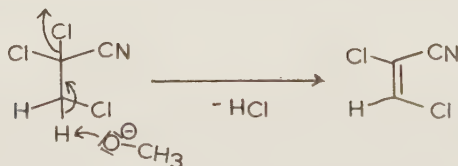
IR-Spektrum von 2-Carbomethoxy-3-amino-4-chlor-thiophen (LI)

Die wichtigsten Absorptionsbanden dieses IR-Spektrums sollen in der nun folgenden Tabelle zusammengefaßt werden.

Bandenlage [cm ⁻¹]	Zuordnung
3550	asymm. Valenzschw. der NH ₂ -Gruppe
3430	symm. Valenzschw. der NH ₂ -Gr.
3160	C-H Valenzschw. des Thiophens
2995	C-H Valenzschw. der Methylgr.
1680	C=O Valenzschw. der vinylogenen Säureamidgruppierung
1615	In-plane-bending Schwingung von Ar-NH ₂
1540	C=C Valenzschw. des Thiophengerüsts

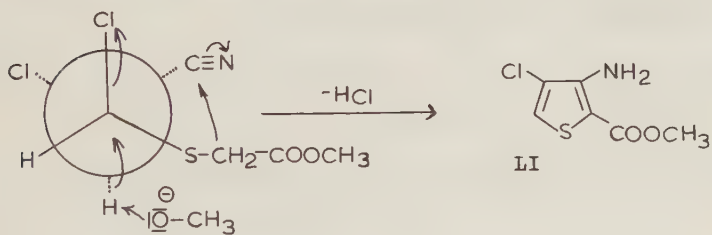
Mechanismus der Reaktion:

2,2,3-Trichlorpropionsäurenitril wurde nach Brintzinger und Pfannstiel⁴⁷⁾ durch Chlorierung von α -Chloracrylnitril dargestellt. Es kann im alkalischen Medium als "Generator" eines doppelt halogenierten α,β -ungesättigten Systems aufgefaßt werden, denn im ersten Reaktionsschritt bewirkt das in der Lösung vorhandene Natriummethylat die Eliminierung von Chlorwasserstoff unter Bildung von α,β -Dichloracrylnitril.



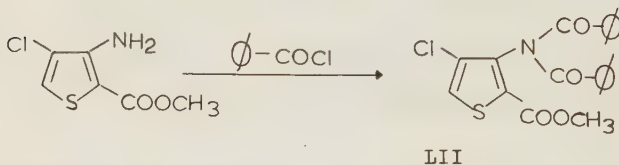
Dieser Eliminierungsschritt wurde bei den α,β -dihalogenierten Verbindungen von H. Fiebelmann und H. Pirner⁴⁸⁾ durch Isolierung des entsprechenden Zwischenprodukts bewiesen. Das im Reaktionsgefäß vorhandene Natriumsalz des Thioglykolsäuremethylesters kann sich nun nach Art einer Michael-Addition an das α,β -ungesättigte System anlagern, das ent-

standene Carbanion holt sich das zunächst vom Katalysator Methylat aufgenommene Proton und aus dem Zwischenprodukt entsteht durch trans-Eliminierung von HCl und Ringschluß nach Thorpe das 2-Carbomethoxy-3-amino-4-chlor-thiophen:

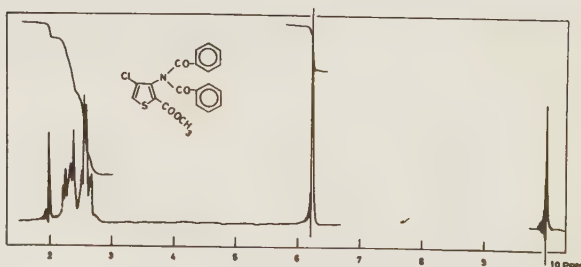


2. Derivate von 2-Carbomethoxy-3-amino-4-chlor-thiophen

Zuerst wurde versucht, das N-Benzoylderivat nach der Methode von Einhorn⁴⁹⁾ darzustellen. Das Reaktionsprodukt wurde nach 12-stündigem Stehen im überschüssigen Pyridin aufgearbeitet. Die erwartete monobenzoylierte Verbindung konnte dabei nicht isoliert werden. Auch beim äquimolaren Umsatz entstand nur das Dibenzoylderivat.



Es soll nun das NMR-Spektrum von LII abgebildet werden.



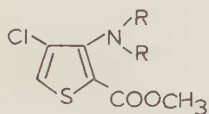
60 MHz NMR-Spektrum von 2-Carbomethoxy-3-N,N -bis-[benzoyl-amino]-4-chlor-thiophen. (LII)

Zuordnung der Resonanzsignale:

Chem. shift τ [ppm]	Multiplizität	P.Z.	Zuordnung
1,98	Singulett	1	Proton am Thiophenkern
2,45 (Zentrum)	Multiplett	10	aromatische Protonen der Phenylreste
6,23	Singulett	3	Protonen der Carbomethoxygruppe

Die Acetylierungsreaktion, die mit Essigsäureanhydrid in Methylenchlorid durchgeführt wurde, lieferte ebenfalls nur das disubstituierte Produkt (LIII).

Tabelle:



		Fp
LI	R = H	64°
LII	R = CO-C ₆ H ₅	163°
LIII	R = CO-CH ₃	102°

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir bei der Ausführung meiner Arbeit halfen.

Mein Dank gilt:

Herrn Zankl, der die mikroanalytischen Bestimmungen durchführte,

Fräulein Schmidt, Frau Brotanek und Herrn Günthner, die die IR-, NMR-, sowie Massenspektren aufnahmen,

Herrn Dr. A. Haag, der bei der Interpretation der IR- und der Massenspektren wertvolle Hilfe leistete.

Herrn Professor Dr. H. Hofmann danke ich herzlich für viele fruchtbare Diskussionen.

EXPERIMENTELLER TEIL
=====

I. Hinweise zur Darstellung von Ausgangsstoffen

3,4-Dichlor-5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2), (Mucochlorsäure)

wurde freundlicherweise von der BASF Ludwigshafen/Rhein kostenlos zur Verfügung gestellt.

3,4-Dichlor-5-methoxy-2,5-dihydrofuranon-(2), (Mucochlorsäurepseudomethylester)¹⁴⁾

Diese Verbindung wird durch 12-stündiges Sieden einer methanolischen Lösung von Mucochlorsäure unter Zusatz von wenig conc. Schwefelsäure dargestellt.

Ausbeute: 59 % d.Th.

3,4,5-Trichlor-2,5-dihydrofuranon-(2), (Mucochlorsäurepseudochlorid)¹⁴⁾

Man stellt diese Verbindung aus Mucochlorsäure und Thionylchlorid dar.

Ausbeute: 64 % d.Th.

Thiosalicylsäuremethylester⁵⁰⁾

Thiosalicylsäuremethylester wird aus Thiosalicylsäure nach einer Vorschrift von L. Gattermann dargestellt.

4-Nitrothiophenol⁵¹⁾

Die Darstellung von 4-Nitrothiophenol erfolgt durch Umsetzung von 4-Chlornitrobenzol mit Dinatriumsulfid und äthanolischer Natronlauge.

Phenacylmercaptopan^{52), 53)}

Phenacylmercaptopan wird in einer Zweistufenreaktion dargestellt. Zunächst synthetisiert man Phenacylacetylsulfid aus Thioessigsäure und ω -Chloracetophenon unter Zusatz von Pyridin. Dann wird aus Phenacylacetylsulfid durch Rückfließen mit 1 n Salzsäure das Phenacylmercaptopan dargestellt.

Thioglykolsäureanilid

93 g (1 Mol) frisch destilliertes Anilin werden mit 119 g (1,1 Mol) 85%iger Thioglykolsäure versetzt. Dazu werden 200 ml Toluol gegeben; die Lösung auf 185° erhitzt und mit einem Wasserabscheider das Reaktionswasser herausgeholt. Nach ca 8 Stunden ist dieser Prozeß beendet. Dann werden 100 ml Toluol möglichst rasch und unter Luftausschluß am Rotationsverdampfer abgezogen. Man läßt unter Luftausschluß eine Stunde stehen, wobei die Masse erstarrt. Nun wird der Kristallbrei auf die Nutsche gebracht, mit etwas Äther übergossen und kurz abgesaugt. Die Substanz ist dann für Umsetzungen rein genug. Thioglykolsäureanilid ist im Vakuumexsikkator eine Woche haltbar.

3,4-Dibrom-5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2), (Mucobromsäure)⁵⁴⁾

Mucobromsäure ist leicht aus Furfurol und Bromwasser darzustellen.

3-Brom-4-chlor-5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2), (Hill'sche Säure)³⁰⁾

Die Darstellung dieser Substanz erfolgt in einer Zweistufenreaktion. Zunächst wird aus Furfurol und Chlor bei 5° 4-Chlor-2,5-dihydrofuranon-(2) dargestellt. Dann wird diese Substanz mit Bromwasser bei 60° in die Hill'sche Säure übergeführt.

3-Brom-4-chlor-5-methoxy-2,5-dihydrofuranon-(2), (Pseudomethylester der Hill'schen Säure)³⁰⁾

Darstellung durch Veresterung der Hill'schen Säure mit einem Methanol/Schwefelsäuregemisch.

2,2,3-Trichlorpropionsäurenitril⁴⁷⁾

Diese Substanz wird durch Chlorierung von 2-Chloracrylsäurenitril dargestellt.

II. Darstellung der im theoretischen Teil besprochenen Verbindungen

3-Chlor-4-phenylmercapto-5-methoxy-2,5-dihydro-furanon-(2) (I)

18,3 g (0,1 Mol) Mucochlorsäurepseudomethylester werden in ca 80 ml absolutem Methanol gelöst. Dann gibt man die Lösung von 11 g (0,1 Mol) Thiophenol in 40 ml absolutem Methanol hinzu. Anschließend läßt man langsam und unter ständigem Rühren die Lösung von 10 g (0,12 Mol) wasserfreiem Natriumacetat in absolutem Methanol zutropfen. Die Lösung färbt sich sofort gelb und nach und nach setzt sich ein farbloser Niederschlag von Natriumchlorid ab. Nach zweitägigem Stehen wird abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Das zurückbleibende hellgelbe Öl wird im Hochvakuum destilliert ($K_{p_{0,15}}:175^{\circ}$). Die übergehende gelbe, stark viskose Flüssigkeit wird rasch kristallin. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Blättchen, die bei $40 - 41^{\circ}$ schmelzen. Ausbeute: 10,7 g (41,6 % d.Th.).

Analyse:

$C_{11}H_9ClO_3S$	(256,7)	
Einwaage:	4,953 mg	
Auswaagen:	9,394 mg CO_2	1,580 mg H_2O
Gefunden:	C : 51,76 %	H : 3,57 %
Berechnet:	C : 51,46 %	H : 3,53 %
Einwaage:	4,273 mg	
Auswaagen:	1,700 ml 0,02 n KJ-Lösung	
Gefunden:	S : 12,75 %	
Berechnet:	S : 12,50 %	

3-Brom-4-phenylmercapto-5-methoxy-2,5-dihydro-furanon-(2) (II)

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgt wie bei I angegeben aus 3-Brom-4-chlor-5-methoxy-2,5-dihydro-furanon-(2) und Thiophenol.

Angewandte Mengen:

22,8 g (0,1 Mol) 3-Brom-4-chlor-5-methoxy-2,5-dihydro-furanon-(2)

11 g (0,1 Mol) Thiophenol

10 g (0,12 Mol) wasserfreies Natriumacetat

Nach zweitägigem Stehen gießt man unter Rühren auf Eiswasser. Das zunächst sich absetzende hellgelbe Öl ist nach 24 Stunden kristallin geworden. Umkristallisiert wird aus möglichst wenig Methanol. Farblose Kristalle vom Fp. 52°. Ausbeute: 20,4 g (68 % d.Th.).

Analyse:

$C_{11}H_9BrO_3S$ (301,2)

Einwaage: 4,749 mg

Auswaagen: 7,645 mg CO_2 1,207 mg H_2O

Gefunden: C : 43,93 % H : 2,84 %

Berechnet: C : 43,77 % H : 3,00 %

3-Chlor-4- [2-carbomethoxy-phenylmercapto] -5-methoxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (III)

Man verfährt, wie bei der Darstellung von I beschrieben.

Angewandte Mengen:

4,6 g (25 mMol) Mucochlorsäurepseudomethylester

4,2 g (25 mMol) Thiosalicylsäuremethylester

4,2 g (25 mMol) wasserfreies Natriumacetat

Nach zweitägigem Stehen wird auf Eiswasser gegossen. Es fällt eine weiße, ölige Substanz aus, die nach eintägigem Stehen vollkommen kristallin wird. Umkristallisieren aus Methanol. Farbl. Krist. vom Fp. 63°. Ausb.: 6,5 g (83 % d.Th.).

Analyse:

$C_{13}H_{11}ClO_5S$	(314,7)	
Einwaage:	4,515 mg	
Auswaagen:	8,183 mg CO_2	1,402 mg H_2O
Gefunden:	C : 49,46 %	H : 3,47 %
Berechnet:	C : 49,61 %	H : 3,52 %
Einwaage:	2,757 mg	
Auswaage:	1,75 ml 0,02 n KJ-Lösung	
Gefunden:	S : 10,18 %	
Berechnet:	S : 10,19 %	

3-Chlor-4- [4-chlorphenylmercapto] -5-methoxy-2,5-di-hydrofuranon-(2) (IV)

4,6 g (25 mMol) Mucoclorsäurepseudomethylester werden in 50 ml absolutem Methanol gelöst. Dann gibt man 3,65 g (25 mMol) 4-Chlorthiophenol hinzu. Unter ständigem Rühren läßt man die Lösung von 4,2 g (50 mMol) wasserfreiem Natriumacetat in absolutem Methanol langsam zutropfen. Man beobachtet dabei eine starke Erwärmung. Nach zweitägigem Stehen gießt man die gelbe Lösung auf Eiswasser. Es setzt sich eine schleimige, gelbe Masse ab, die nach eintägigem Stehen kristallin wird. Umkristallisieren aus Methanol liefert farblose Kristalle vom Fp 59° . Ausbeute: 5 g (69 % d.Th.).

Analyse:

$C_{11}H_8Cl_2O_3S$	(291,1)	
Einwaage:	4,373 mg	
Auswaagen:	7,307 mg CO_2	1,095 mg H_2O
Gefunden:	C : 45,60 %	H : 2,80 %
Berechnet:	C : 45,37 %	H : 2,77 %

3-Chlor-4- [4-nitrophenylmercapto] -5-methoxy-2,5-di-hydrofuranon-(2) (V)

Die Darstellung erfolgt wie bei I beschrieben.

Angewandte Mengen:

- 4,65 g (30 mMol) 4-Nitrophenol
- 5,5 g (30 mMol) Mucochlorsäurepseudomethylester
- 5,0 g (60 mMol) wasserfreies Natriumacetat

Nach zweitägigem Stehen wird in Eiswasser gegossen.

Ein grobkörniger, hellbeiger Niederschlag setzt sich ab.

Schöne gelbe Blättchen (aus Methanol), Fp. 98°.

Ausbeute: 6 g (66 % d.Th.).

Analyse: (301,7)

$C_{11}H_8ClNO_5S$

Einwaage: 3,940 mg

Auswaagen: 6,370 mg CO_2 0,966 mg H_2O

Gefunden: C : 44,12 % H : 2,74 %

Berechnet: C : 43,79 % H : 2,67 %

Einwaage: 7,182 mg

Auswaage: 0,300 cm^3 N_2 (26,0°, 738 mm Hg)

Gefunden: N : 4,63 %

Berechnet: N : 4,64 %

3-Chlor-4- [3,4,5-trichlor-phenylmercapto] -5-methoxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (VI)

Die Darstellung erfolgt ebenfalls wie bei I beschrieben.

Angewandte Mengen:

- 4,3 g (20 mMol) 3,4,5-Trichlorthiophenol
- 3,7 g (20 mMol) Mucochlorsäurepseudomethylester
- 3,3 g (40 mMol) wasserfreies Natriumacetat

Nach dem Eingießen in Eiswasser fällt ein flockiger

Niederschlag aus, der aus Methanol umkristallisiert wird.

Farblose Kristalle vom Fp. 104°.

Ausbeute: 4,8 g (65 % d.Th.).

Analyse:

$C_{11}H_6Cl_4O_3S$	(370,0)	
Einwaage:	4,180 mg	
Auswaagen:	5,630 mg CO_2	0,575 mg H_2O
Gefunden:	C : 36,76 %	H : 1,54 %
Berechnet:	C : 36,71 %	H : 1,63 %

3-Chlor-4-phenacylmercapto-5-methoxy-2,5-dihydro-furanon-(2) (VII)

Die Darstellung und Aufarbeitung dieser Verbindung erfolgt wie bei VI angegeben.

Angewandte Mengen:

- 15,2 g (0,1 Mol) Phenacylmercaptan
- 18,2 g (0,1 Mol) Mucochlorsäurepseudomethylester
- 10 g (0,12 Mol) wasserfreies Natriumacetat

Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Kristalle. Fp. 121° . Ausbeute: 21,2 g (71 % d.Th.).

Analyse:

$C_{13}H_{11}ClO_4S$	(298,7)	
Einwaage:	4,940 mg	
Auswaagen:	9,491 mg CO_2	1,601 mg H_2O
Gefunden:	C : 52,43 %	H : 3,62 %
Berechnet:	C : 52,27 %	H : 3,71 %

3-Chlor-4- [carbanilido-methylmercapto] -5-methoxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (VIII)

Verbindung VIII wird in Analogie zu I aus dem Pseudomethylester der Mucochlorsäure und Thioglykolsäureanilid dargestellt.

Angewandte Mengen:

- 16,7 g (0,1 Mol) Thioglykolsäureanilid
- 18,2 g (0,1 Mol) Mucochlorsäurepseudomethylester
- 10 g (0,12 Mol) wasserfreies Natriumacetat

Die Aufarbeitung erfolgt wie bei II beschrieben.
 Man erhält farblose Kristalle vom Fp. 148°.
 Ausbeute: 18,5 g (59 % d.Th.).

Analyse:

$C_{13}H_{12}ClNO_4S$	(313,8)	
Einwaage:	4,485 mg	
Auswaagen:	8,185 mg CO_2	1,502 mg H_2O
Gefunden:	C : 49,80 %	H : 3,74 %
Berechnet:	C : 49,75 %	H : 3,53 %
Einwaage:	5,849 mg	
Auswaage:	0,222 cm ³ N_2 (26,0°, 738 mm Hg)	
Gefunden:	N : 4,21 %	
Berechnet:	N : 4,46 %	

3-Chlor-4-phenylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydro-furanon-(2) (IX)

16,9 g (0,1 Mol) Mucochlorsäure werden in 80 ml absolutem Methanol gelöst. Dann gibt man die Lösung von 11 g (0,1 Mol) Thiophenol in wenig Methanol hinzu. Anschließend läßt man vorsichtig und unter ständigem Rühren 10 g (0,12 Mol) wasserfreies Natriumacetat in 50 ml absol. Methanol zutropfen. Die Reaktion verläuft stark exotherm. Aus der gelben Lösung setzt sich ein farbloser Bodenkörper ab, der aus Kochsalz besteht. Nach mehrtägigem Stehen unter Luftausschluß gießt man unter Rühren in Eiswasser, wobei sich ein dichter, flockiger Niederschlag absetzt. Umkristallisiert wird aus einem Methanol/Wasser - Gemisch. Farblose Kristalle, Fp. 163°. Ausbeute: 18,6 g (76,5 % d.Th.).

Analyse:

$C_{10}H_7ClO_3S$	(242,7)	
Einwaage:	4,502 mg	
Auswaagen:	8,205 mg CO_2	1,167 mg H_2O

Gefunden:	C : 49,74 %	H : 2,90 %
Berechnet:	C : 49,48 %	H : 2,91 %
Einwaage:	4,120 mg	
Auswaage:	1,705 cm ³ 0,02 n KJ-Lösung	
Gefunden:	S : 13,27 %	
Berechnet:	S : 13,21 %	

3-Brom-4-phenylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydro-furanon-(2) (X)

Verbindung X wird analog IX dargestellt und aufgearbeitet.

Angewandte Mengen:

13 g (50 mMol) Mucobromsäure

5,5 g (50 mMol) Thiophenol

4,1 g (50 mMol) wasserfreies Natriumacetat

Ausbeute: 10 g (70 % d.Th.). Fp. 170°.

Analyse:

C ₁₀ H ₇ BrO ₃ S	(287,1)	
Einwaage:	4,556 mg	
Auswaagen:	7,004 mg CO ₂	0,964 mg H ₂ O
Gefunden:	C : 41,96 %	H : 2,36 %
Berechnet:	C : 41,84 %	H : 2,46 %
Einwaage:	3,191 mg	
Auswaage:	2,200 ml 0,01 n KJ-Lösung	
Gefunden:	S : 11,05 %	
Berechnet:	S : 11,17 %	

3-Chlor-4- [2-carbomethoxy-phenylmercapto] -5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (XI)

Verbindung XI wird auf die gleiche Art und Weise wie Substanz IX dargestellt und aufgearbeitet.

Angewandte Mengen:

16,8 g (0,1 Mol) Thiosalicylsäuremethylester

16,8 g (0,1 Mol) Mucochlorsäure

10 g (0,12 Mol) wasserfreies Natriumacetat

Ausbeute: 19 g (63 % d.Th.). Fp. 147°.

Analyse:

$C_{12}H_9ClO_5S$ (300,7)

Einwaage: 4,670 mg

Auswaagen: 8,286 mg CO_2 1,201 mg H_2O

Gefunden: C : 48,42 % H : 2,88 %

Berechnet: C : 47,94 % H : 3,02 %

3-Chlor-4-benzylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydro-furanon-(2) (XII)

Die Darstellung erfolgt wie bei IX beschrieben.

Angewandte Mengen:

12,4 g (0,1 Mol) Benzylmercaptan

16,8 g (0,1 Mol) Mucochlorsäure

10 g (0,12 Mol) wasserfreies Natriumacetat

Nachdem man wie bei IX aufgearbeitet hat, erhält man nach dem Umkristallisieren aus Methanol schwach gelb gefärbte Kristalle vom Fp. 119°.

Ausbeute: 21 g (82 % d.Th.).

Analyse:

$C_{11}H_9ClO_3S$ (256,7)

Einwaage: 4,595 mg

Auswaagen: 8,735 mg CO_2 1,468 mg H_2O

Gefunden: C : 51,88 % H : 3,57 %

Berechnet: C : 51,47 % H : 3,52 %

3-Benzylmercapto-4-chlor-5-hydroxy-2,5-dihydro-furanon-(2) (XIII)

In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler werden 2,3 g (0,1 Mol) Natrium in ca 100 ml absol. Methanol gelöst. Dann kühlt man mit Eis auf 0° und läßt langsam die Lösung von 5 g (40 mMol) Benzylmercaptan in wenig absolutem Methanol zutropfen. Nach halbstündigem Rühren läßt man 6,75 g (40 mMol) in wenig absol. Methanol gelöste Mucochlorsäure zutropfen. Der Kolbeninhalt färbt sich gelb und ein Niederschlag scheidet sich ab. Nach 12-stündigem Stehen wird vorsichtig und unter Eiskühlung mit wenig conc. Salzsäure angesäuert. Man verdünnt schließlich mit Eiswasser. Das ausgefallene Rohprodukt wird aus Methylcyclohexan umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle, die bei 110 - 111° schmelzen. Ausbeute: 5,2 g (50,5 % d.Th.).

Analyse:

$C_{11}H_9ClO_3S$	(256,7)	
Einwaage:	4,765 mg	
Auswaagen:	9,107 mg CO_2	1,486 mg H_2O
Gefunden:	C : 52,16 %	H : 3,49 %
Berechnet:	C : 51,47 %	H : 3,52 %

3-Chlor-4-phenacylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydro-furanon-(2) (XIV)

wie bei Substanz IX beschrieben, wird Mucochlorsäure mit der äquimolaren Menge Phenacylmercaptan umgesetzt.

Angewandte Mengen:

- 15,2 g (0,1 Mol) Phenacylmercaptan
- 16,8 g (0,1 Mol) Mucochlorsäure
- 10 g (0,12 Mol) wasserfreies Natriumacetat

Umkristallisiert wird aus Äthanol. Fp. 202°. Ausbeute: 18,5 g (65 % d.Th.).

Analyse:

$C_{12}H_9ClO_4S$	(284,7)	
Einwaage:	4,441 mg	
Auswaagen:	8,251 mg CO_2	1,217 mg H_2O
Gefunden:	C : 50,70 %	H : 3,06 %
Berechnet:	C : 50,62 %	H : 3,18 %

3,4-Bis-phenylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (XV)

8,4 g (50 mMol) Mucoclorsäure werden in 75 ml absolutem Methanol gelöst. Dann gibt man die Lösung von 11 g (0,1 Mol) Thiophenol in wenig absol. Methanol hinzu und läßt sehr langsam unter ständigem Rühren 10 g (0,12 Mol) wasserfreies Natriumacetat in Methanol zutropfen. Die Reaktion verläuft stürmisch. Nach eintägigem Stehen gießt man auf ein Eis/Wasser - Gemisch und kristallisiert aus verdünntem Methanol um. Weiße Nadeln vom Fp. 119° .
Ausbeute: 15 g (95 % d.Th.).

Analyse:

$C_{16}H_{12}O_3S_2$	(316,4)	
Einwaage:	4,281 mg	
Auswaagen:	9,536 mg CO_2	1,456 mg H_2O
Gefunden:	C : 60,79 %	H : 3,80 %
Berechnet:	C : 60,73 %	H : 3,83 %
Einwaage:	2,573 mg	
Auswaage:	3,250 ml 0,01 n KJ - Lösung	
Gefunden:	S : 20,25 %	
Berechnet:	S : 20,27 %	

3,4-Bis-[-4-nitrophenylmercapto]-3-hydroxy-2,5-dihydrofuranon-(2) (XVI)

Die Darstellung erfolgt wie bei Substanz XV beschrieben.

Angewandte Mengen:

15,5 g (0,1 Mol) 4-Nitrothiophenol
 8,4 g (50 mMol) Mucoclorsäure
 10 g (0,12 Mol) wasserfreies Natriumacetat

Man arbeitet in gewohnter Weise auf. Umkristallisiert wird aus einem Methanol/Wasser - Gemisch. Gelbe Kristalle vom Fp. 89°. Ausbeute: 14,3 g (71 % d.Th.).

Analyse:

$C_{16}H_{10}N_2O_7S_2$	(406,4)	
Einwaage:	4,198 mg	
Auswaagen:	7,171 mg CO_2	0,958 mg H_2O
Gefunden:	C : 46,62 %	H : 2,55 %
Berechnet:	C : 47,28 %	H : 2,48 %

3,4-Bis-phenacylmercapto-5-hydroxy-2,5-dihydro-furanon-(2) (XVII)

Darstellung analog Verbindung XV

Angewandte Mengen:

1,52 g (10 mMol) Phenacylmercaptan
 0,84 g (5 mMol) Mucoclorsäure
 1,0 g (12 mMol) wasserfreies Natriumacetat

Aufarbeitung wie bei XV. Umkristallisiert wird aus einem Äthanol/Wasser - Gemisch.
 Ausbeute: 1,7 g (85 % d.Th.).

Analyse:

$C_{20}H_{16}O_5S_2$	(400,5)	
Einwaage:	4,358 mg	
Auswaagen:	9,560 mg CO_2	1,512 mg H_2O
Gefunden:	C : 59,87 %	H : 3,88 %
Berechnet:	C : 59,98 %	H : 4,03 %

3,4-Bis- [4-chlor-phenylmercapto] -5-hydroxy-2,5-di-
hydrofuranon-(2) (XVIII)

Die Darstellung von XVIII erfolgt wie bei Substanz XV beschrieben.

Angewandte Mengen:

- 8,4 g (0,05 Mol) Mucochlorsäure
- 14,6 g (0,1 Mol) 4-Chlorthiophenol
- 12,3 g (0,15 Mol) wasserfreies Natriumacetat

Die Aufarbeitung erfolgt in gewohnter Weise.

Ausbeute: 18 g (94% d.Th.). Fp. 161° (aus Methanol).

Analyse:

$C_{16}H_{10}Cl_2O_3S_2$ (385,3)

Einwaage:	4,224 mg	
Auswaagen:	7,739 mg CO_2	0,951 mg H_2O
Gefunden:	C : 50,00 %	H : 2,52 %
Berechnet:	C : 49,87 %	H : 2,62 %

3,4-Bis- [carbanilido-methylmercapto] -5-hydroxy-
2,5-dihydrofuranon-(2) (XIX)

Die Darstellung erfolgt analog Substanz XV.

Angewandte Mengen:

- 8,4 g (0,05 Mol) Mucochlorsäure
- 16,7 g (0,1 Mol) Thioglykolsäureanilid
- 10 g (0,12 Mol) wasserfreies Natriumacetat

Die Aufarbeitung erfolgt ebenfalls wie bei XV beschrieben.

Ausbeute: 19,5 g (91 % d.Th.). Fp. 179°.

Analyse:

$C_{20}H_{18}N_2O_5S_2$ (430,5)

Einwaage:	4,554 mg	
Auswaagen:	9,366 mg CO_2	1,710 mg H_2O

Gefunden:	C : 56,13 %	H : 4,22 %
Berechnet:	C : 55,79 %	H : 4,22 %
Einwaage:	6,017 mg	
Auswaage:	0,338 cm ³ N ₂ (25,0°, 735 mm Hg)	
Gefunden:	N : 6,22 %	
Berechnet:	N : 6,51 %	

3-Chlor-4-phenylmercapto-5-acetoxy-2,5-dihydro-furanon-(2) (XX)

0,3 g (12,5 mMol) der Substanz IX werden in einem Gemisch aus 10 ml Eisessig und 10 ml Acetanhydrid gelöst und 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Man läßt 24 Stunden stehen und gießt unter heftigem Rühren auf zerstoßenes Eis. Das sich nach einiger Zeit abscheidende Öl wird beim Reiben kristallin. Die Masse wird abgesaugt und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers gewaschen. Umkristallisiert wird aus Methylcyclohexan. Farblose Kristalle vom Fp. 106°. Ausbeute: 0,3 g (84 % d.Th.).

Analyse:

C ₁₂ H ₉ ClO ₄ S	(284,7)	
Einwaage:	4,108 mg	
Auswaagen:	7,627 mg CO ₂	2,146 mg H ₂ O
Gefunden:	C : 50,72 %	H : 3,12 %
Berechnet:	C : 50,62 %	H : 3,20 %

3,4-Bis-phenylmercapto-5-acetoxy-2,5-dihydro-furanon-(2) (XXI)

Die Darstellung von XXI erfolgt wie bei XX beschrieben. Eingesetzt werden 0,5 g (1,6 mMol) der Substanz XV. Beim Eingießen in Wasser setzt sich zunächst eine ölige Substanz ab, die nach längerem Stehen kristallin wird.

Umkristallisiert wird aus Methylcyclohexan.

Ausbeute: 0,46 g (80 % d.Th.). Farbl. Krist. vom Fp. 69°.

Analyse:

$C_{18}H_{14}O_4S_2$	(358,4)	
Einwaage:	4,800 mg	
Auswaagen:	10,570 mg CO_2	1,673 mg H_2O
Gefunden:	C : 60,10 %	H : 3,90 %
Berechnet:	C : 60,32 %	H : 3,94 %

3-Chlor-4-benzylmercapto-5-acetoxy-2,5-dihydro-furanon-(2) (XXII)

Die Darstellung erfolgt wie bei XX beschrieben.

Eingesetzt wurden 2,6 g (10 mMol) XIII. Nach üblichem Aufarbeiten und Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Kristalle, die bei 88° schmelzen.

Analyse:

$C_{13}H_{11}ClO_4S$	(298,7)	
Einwaage:	4,807 mg	
Auswaagen:	9,242 mg CO_2	1,535 mg H_2O
Gefunden:	C : 52,47 %	H : 3,57 %
Berechnet:	C : 52,27 %	H : 3,71 %

3,4-Bis- [4-chlor-phenylmercapto] -5-acetoxy-2,5-dihydro-furanon-(2) (XXIII)

Die Synthese von XXIII erfolgt analog XX. Eingesetzt werden 3,85 g (10 mMol) XVIII. Man kristallisiert aus Methanol um. Farbl. Krist. vom Fp. 132°. Ausb.: 3,4 g (80 % d.Th.).

Analyse:

$C_{18}H_{12}Cl_2O_4S_2$	(427,3)
--------------------------	---------

Einwaage:	4,782 mg	
Auswaagen:	8,871 mg CO ₂	1,173 mg H ₂ O
Gefunden:	C : 50,63 %	H : 2,74 %
Berechnet:	C : 50,69 %	H : 2,83 %

3,4-Dichlor-5-phenylmercapto-2,5-dihydro-
furanon-(2) (XXIV)

8,4 g (0,05 Mol) Mucochlorsäure werden in 50 ml absolutem Methanol gelöst. Dazu gibt man 5 ml conc. Salzsäure. In diese Flüssigkeit werden 5,8 g (0,05 Mol) Thiophenol gegeben. Man verschließt luftdicht und läßt 10 Tage bei Raumtemperatur stehen. Dann gießt man auf Eiswasser und kristallisiert die sich abscheidende gelbe Masse aus Methanol um. Farblose Kristalle vom Fp. 72°. Ausbeute: 4,8 g (37 % d.Th.).

Analyse:

C ₁₀ H ₆ Cl ₂ O ₂ S	(261,1)	
Einwaage:	4,455 mg	
Auswaagen:	7,509 mg CO ₂	0,855 mg H ₂ O
Gefunden:	C : 46,00 %	H : 2,14 %
Berechnet:	C : 46,00 %	H : 2,32 %
Einwaage:	4,929 mg	
Auswaage:	1,850 ml 0,02 n KJ-Lösung	
Gefunden:	S : 12,03 %	
Berechnet:	S : 12,29 %	

1,2-Bis- [carbo-phenylmercapto] -1,2-bis-phenylmercapto-
äthan (XXV)

1,88 g (10 mMol) Mucochlorsäurepseudochlorid werden in 100 ml absolutem Methanol gelöst. Dann gibt man 4,4 g (40 mMol) Thiophenol hinzu und läßt vorsichtig unter Rühren und Eiskühlung die Lösung von 4,1 g (50 mMol)

wasserfreiem Natriumacetat in der eben ausreichenden Menge absol. Methanol eintropfen. Während der Reaktion setzt sich ein gelbbrauner Niederschlag ab. Man läßt 12 Stunden stehen, verdünnt mit 100 ml Eiswasser und saugt ab. Nach gründlichem Auswaschen mit Wasser wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle vom Fp. 154 °. Ausbeute: 4,3 g (83 % d.Th.).

Analyse:

$C_{28}H_{22}O_2S_4$	(518,7)	
Einwaage:	4,523 mg	
Auswaagen:	10,695 mg CO_2	1,644 mg H_2O
Gefunden:	C : 64,53 %	H : 4,06 %
Berechnet:	C : 64,83 %	H : 4,27 %

1,2-Bis- [carbo-(4-chlor-phenylmercapto)] -1,2-bis-
[4-chlor-phenylmercapto] -äthan (XXVI)

Man verfährt wie bei der Darstellung von XXV beschrieben.

Angewandte Mengen:

- 4,7 g (25 mMol) Mucochlorsäurepseudochlorid
- 14,5 g (0,1 Mol) 4-Chlorthiophenol
- 10 g (0,12 Mol) wasserfreies Natriumacetat

Das Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert.
Man erhält farblose Kristalle, die bei 190° schmelzen.

Analyse:

$C_{28}H_{18}Cl_4O_2S_4$	(656,5)	
Einwaage:	4,658 mg	
Auswaagen:	8,767 mg CO_2	1,144 mg H_2O
Gefunden:	C : 51,37 %	H : 2,74 %
Berechnet:	C : 51,22 %	H : 2,77 %

1,2-Bis- [carbo-benzylmercapto] -1,2-bis-benzylmercapto-
äthan (XXVII)

Die Darstellung erfolgt wie bei Substanz XXV beschrieben.

Angewandte Mengen:

9,4 g (0,05 Mol) Mucochlorsäurepseudochlorid
 24,8 g (0,2 Mol) Benzylmercaptan
 20 g (0,24 Mol) wasserfreies Natriumacetat

Man kristallisiert aus Äthanol um. Ausbeute: 21 g
 (73 % d.Th.) farblose Kristalle. Fp. 154°.

Analyse:

$C_{32}H_{30}O_2S_4$ (574,8)

Einwaage:	4,712 mg	
Auswaagen:	11,481 mg CO_2	2,118 mg H_2O
Gefunden:	C : 66,50 %	H : 5,03 %
Berechnet:	C : 66,85 %	H : 5,26 %

1,2-Bis- [carbo-(carbomethoxy-methylmercapto)] -1,2-bis-
(carbomethoxy-methylmercapto)-äthan (XXVIII)

Die Darstellung erfolgt wie bei Substanz XXV.

Angewandte Mengen:

1,9 g (10 mMol) Mucochlorsäurepseudochlorid
 4,3 g (40 mMol) Thioglykolsäuremethylester
 4,0 g (48 mMol) wasserfreies Natriumacetat

Umkristallisiert wird aus Methanol. Man erhält farblose
 Kristalle vom Fp. 103°. Ausbeute: 3,9 g (78 % d.Th.).

Analyse:

$C_{16}H_{22}O_{10}S_4$ (502,6)

Einwaage:	4,406 mg	
Auswaagen:	6,203 mg CO_2	1,696 mg H_2O
Gefunden:	C : 38,42 %	H : 4,51 %
Berechnet:	C : 38,28 %	H : 4,41 %

1,2-Bis- [carbo-(carbanilido-methylmercapto)] -1,2-bis-(carbanilido-methylmercapto)-äthan (XXIX)

Verbindung XXIX wird auf die gleiche Weise wie Substanz XXV dargestellt.

Angewandte Mengen:

- 1,9 g (10 mMol) Mucochlorsäurepseudochlorid
- 6,7 g (40 mMol) Thioglykolsäureanilid
- 4,0 g (48 mMol) wasserfreies Natriumacetat

XXIX ist praktisch nicht umzukristallisieren. Es wird mehrmals mit Methanol ausgekocht.

Ausbeute: 5 g (67 % d.Th.).

Schmelzpunkt der farbl. Kristalle: 191°.

Analyse:

$C_{36}H_{34}N_4O_6S_4$	(746,9)	
Einwaage:	4,600 mg	
Auswaagen:	9,696 mg CO_2	1,814 mg H_2O
Gefunden:	C : 57,33 %	H : 4,41 %
Berechnet:	C : 57,89 %	H : 4,86 %

2-Carboxy-3-chlor-5-carbomethoxy-thiophen (XXX)

12 g Natrium werden im 500 ml - Dreihalskolben in ca 250 ml absolutem Methanol gelöst. Unter Rühren und Eiskühlung werden dann im Laufe von 30 Minuten 13,8 g (0,13 Mol) Thioglykolsäuremethylester in 50 ml absol. Methanol zugegeben. Man läßt unter Eiskühlung 20 Minuten weiterrühren und tropft dann eine Lösung von 20,3 g (0,12 Mol) Mucochlorsäure in 50 ml absol. Methanol wiederum unter ständigem Rühren und Kühlen zu. Die Reaktionsmasse färbt sich zusehends dunkler. Nach 12-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das entstandene Salz durch Zugabe von Eiswasser in Lösung gebracht und mit halbc. Salzsäure bis zur eindeutig sauren Reaktion versetzt. Sofort fällt ein voluminöser Nieder-

schlag aus, der abgesaugt, getrocknet und aus Methylcyclohexan umkristallisiert wird. Das entstandene 2-Carboxy-3-chlor-5-carbomethoxy-thiophen schmilzt bei 165° . Ausbeute: 18 g (65 % d.Th.). Verbindung XXX löst sich in verdünnter Natriumbicarbonat-Lösung und gibt eine positive Beilstein-Probe.

Analyse:

$C_7H_5ClO_4S$	(220,6)	
Einwaage:	4,710 mg	
Auswaagen:	6,606 mg CO_2	0,898 mg H_2O
Gefunden:	C : 38,13 %	H : 2,29 %
Berechnet:	C : 38,28 %	H : 2,13 %

2-Carboxy-3-brom-5-carbomethoxy-thiophen (XXXI)

Man verfährt wie bei der Darstellung von XXX angegeben.

Angewandte Mengen:

31 g (0,12 Mol) Mucobromsäure

13,8 g (0,13 Mol) Thioglykolsäuremethylester

Man erhält schwach gelb gefärbte Nadeln, die nach dem Umkristallisieren aus Methylcyclohexan bei 185° schmelzen. Ausbeute: 22,6 g (71 % d.Th.).

Analyse:

$C_7H_5BrO_4S$	(265,1)	
Einwaage:	3,975 mg	
Auswaagen:	4,658 mg CO_2	0,577 mg H_2O
Gefunden:	C : 31,99 %	H : 1,90 %
Berechnet:	C : 31,71 %	H : 1,62 %

2,5-Dicarbomethoxy-3-chlor-thiophen (XXXII)

1 g von Substanz XXX wird in absolutem Methanol gelöst. Dazu gibt man vorsichtig einen deutlichen Überschuß an ätherischer Diazomethan-Lösung. Die Veresterung erfolgt

rasch, unter heftiger Stickstoffentwicklung. Man läßt die gelb gefärbte Lösung über Nacht im Abzug stehen. Nachdem Äther und Methanol am Rotationsverdampfer abgezogen sind, kristallisiert man die Substanz aus wäßrigem Methanol um. Ausbeute: 0,96 g (90 % d.Th.). Die farblosen Kristalle schmelzen bei 107°.

Analyse:

$C_8H_7ClO_4S$	(234,7)	
Einwaage:	4,114 mg	
Auswaagen:	6,278 mg CO_2	1,039 mg H_2O
Gefunden:	C : 41,65 %	H : 2,82 %
Berechnet:	C : 41,12 %	H : 3,02 %

2,5-Dicarbomethoxy-3-brom-thiophen (XXXIII)

Man verfährt wie bei der Darstellung von XXXII beschrieben. 1,2 g XXXI werden eingesetzt. Farblose Nadeln (aus wäßrigem Methanol) vom Fp. 120°.

Analyse:

$C_8H_7BrO_4S$	(279,1)	
Einwaage:	4,360 mg	
Auswaagen:	5,540 mg CO_2	0,976 mg H_2O
Gefunden:	C : 34,68 %	H : 2,48 %
Berechnet:	C : 34,42 %	H : 2,53 %
Einwaage:	3,845 mg	
Auswaage:	1,355 ml 0,02 n KJ-Lösung	
Gefunden:	S : 34,68 %	
Berechnet:	S : 34,42 %	

2,5-Dicarboxy-3-chlor-thiophen (XXXIV)

6 g der Verbindung XXX werden in 250 ml - Rundkolben mit 100 ml 4n NaOH versetzt und einige Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann läßt man erkalten und säuert vorsichtig mit

halbconc. Salzsäure an. Sofort fällt ein gallertiger Niederschlag von farblosem 2,5-Dicarboxy-3-chlor-thiophen aus. Die Verbindung wird aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 4,6 g (81 % d.Th.). Fp. 256°.

Analyse:

$C_6H_3ClO_4S$	(206,6)	
Einwaage:	4,441 mg	
Auswaagen:	5,746 mg CO_2	0,618 mg H_2O
Gefunden:	C : 35,20 %	H : 1,55 %
Berechnet:	C : 34,90 %	H : 1,46 %

2,5-Dicarboxy-3-brom-thiophen (XXXV)

Man arbeitet wie bei der Darstellung von XXXIV beschrieben und erhält bei einem Ansatz von 5,6 g der Substanz XXXI 4,5 g farblose Kristalle, die aus Wasser umkristallisiert werden und bei 265° schmelzen. Ausbeute: 81 % d.Th.

Analyse:

$C_6H_3BrO_4S$	(251,1)	
Einwaage:	4,102 mg	
Auswaagen:	4,364 mg CO_2	0,414 mg H_2O
Gefunden:	C : 29,03 %	H : 1,05 %
Berechnet:	C : 28,70 %	H : 1,20 %

2,5-Dicarboxy-thiophen (XXXVI)

12 g Natrium werden in 250 ml absolutem Methanol gelöst. Dann werden unter Rühren und guter Außenkühlung tropfenweise 13,8 g (0,13 Mol) Thioglykolsäuremethylester zugegeben. Anschließend läßt man eine Lösung von 16,1 g (0,12 Mol) β -Chlor- β -formyl-acrylsäure zutropfen. Nach 12-stündigem Stehen wird in gewohnter Weise gearbeitet. XXXVI wird aus verdünntem Methanol oder aus Wasser umkristallisiert. Die Substanz ist leicht gelb gefärbt und beginnt sich bei 360° zu zersetzen.

Ausbeute: 8 g (39 % d.Th.).

Analyse:

$C_6H_4O_4S$	(172,2)	
Einwaage:	4,512 mg	
Auswaagen:	6,918 mg CO_2	0,972 mg H_2O
Gefunden:	C : 41,84 %	H : 2,41 %
Berechnet:	C : 41,86 %	H : 2,34 %
Einwaage:	3,890 mg	
Auswaagen:	2,20 ml 0,01 n KJ-Lösung	
Gefunden:	S : 18,13 %	
Berechnet:	S : 18,62 %	

2,5-Dicarboxy-3-phenylmercapto-thiophen (XXXVII)

Im 500 ml - Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler werden 6 g (0,26 Mol) Natrium in 200 ml absolutem Methanol gelöst. Man kühlt auf 0° ab und gibt tropfenweise 10,6 g (0,1 Mol) Thioglykolsäuremethylester hinzu. Nach 30-minütigem Rühren werden nach und nach 31,6 g (0,1 Mol) der Substanz XV zugegeben, dann erhitzt man unter ständigem Rühren zum Sieden. Nach 5-stündigem Sieden läßt man abkühlen und 12 Stunden stehen. Dann löst man das entstandene Natriumsalz in Wasser und gibt vorsichtig bei 0° conc. Salzsäure hinzu. Es flockt ein hellgelber Niederschlag aus, der aus Methanol/Wasser umkristallisiert wird.
Ausbeute: 13 g (46,5 % d.Th.). Fp. 285°(unter Zers.).

Analyse:

$C_{12}H_8O_4S_2$	(280,32)	
Einwaage:	4,265 mg	
Auswaagen:	8,117 mg CO_2	1,151 mg H_2O
Gefunden:	C : 51,94 %	H : 3,02 %
Berechnet:	C : 51,42 %	H : 2,88 %

2,5-Dicarboxy-3- [4-chlor-phenylmercapto] -
thiophen (XXXVIII)

Die Verbindung wird analog XXXVII dargestellt.

Angewandte Mengen:

10,6 g (0,1 Mol) Thioglykolsäuremethylester
38,5 g (0,1 Mol) XVIII

Die Aufarbeitung erfolgt ebenfalls wie bei der Darstellung von XXXVII beschrieben.

Ausbeute: 18,5 g (59 % d.Th.).

Gelblich gefärbte Kristalle (aus Äthanol), die bei 290° unter Zersetzung schmelzen.

Analyse:

$C_{12}H_7ClO_4S_2$	(314,8)	
Einwaage:	4,399 mg	
Auswaagen:	7,423 mg CO_2	0,892 mg H_2O
Gefunden:	C : 46,05 %	H : 2,27 %
Berechnet:	C : 45,78 %	H : 2,24 %

2,5-Dicarboxy-3- [carbanilido-methylmercapto] -
thiophen (XXXIX)

Die Darstellung erfolgt in Analogie zur Synthese von XXXVII.

Angewandte Mengen:

10,6 g (0,1 Mol) Thioglykolsäuremethylester
43 g (0,1 Mol) XIX

Substanz XXXIX wird in der gleichen Weise wie XXXVII aufgearbeitet. Ausbeute: 21,4 g (63,5 % d.Th.).

Farblose Kristalle (aus Äthanol), die bei 300° unter Zersetzung schmelzen.

Analyse:

$C_{14}H_{11}NO_5S_2$	(337,4)
-----------------------	---------

Einwaage:	4,830 mg	
Auswaagen:	8,951 mg CO ₂	1,415 mg H ₂ O
Gefunden:	C : 50,57 %	H : 3,27 %
Berechnet:	C : 49,83 %	H : 3,29 %

2-Carboxy-3-phenacylmercapto-5-carbomethoxy-
thiophen (XL)

Verbindung XL wird analog Substanz XXXVII dargestellt.

Angewandte Mengen:

10,6 g (0,1 Mol) Thioglykolsäuremethylester

40 g (0,1 Mol) XVII

XL wird wie Substanz XXXVII aufgearbeitet.

Ausbeute: 19,7 g (58,5 % d.Th.).

Farblose Kristalle vom Fp. 195°.

Analyse:

C ₁₅ H ₁₂ O ₅ S	(336,4)	
Einwaage:	4,205 mg	
Auswaagen:	8,185 mg CO ₂	1,400 mg H ₂ O
Gefunden:	C : 53,12 %	H : 3,72 %
Berechnet:	C : 53,56 %	H : 3,60 %

2-Carboxy-3- [carbanilido-methylmercapto] -5-carbanilido-
thiophen (XLI)

4,3 g (10 mMol) der Substanz XIX werden mit einer methanolischen Methylatlösung versetzt, die aus 2,3 g Natrium und 150 ml absolutem Methanol bereitet wurde. Anschließend erhitzt man drei Stunden unter Rückfluß. Aus der zunächst klaren Lösung scheidet sich allmählich ein immer voluminöser werdender Niederschlag ab. Man läßt über Nacht abkühlen, gießt in Eiswasser und säuert mit halbconc. Salzsäure an. XLI ist schlecht umzukristallisieren. Man kocht mehrmals mit Methanol aus.
Ausbeute: 1,7 g (54,5 % d.Th.). Fp. 280°.

Analyse:

$C_{20}H_{16}N_2O_4S_2$	(312,5)	
Einwaage:	4,485 mg	
Auswaagen:	9,607 mg CO_2	1,579 mg H_2O
Gefunden:	C : 58,46 %	H : 3,94 %
Berechnet:	C : 58,24 %	H : 3,91 %

2,5-Dicarbomethoxy-3-hydroxy-thiophen (XLIII)

Zu einer Lösung von 12 g Natrium in 250 ml absolutem Methanol werden unter Rühren und guter Außenkühlung tropfenweise 13,8 g (0,13 Mol) Thioglykolsäuremethyl-ester gegeben. Man rührt noch 30 Minuten, wobei die Flüssigkeit an Viskosität zunimmt. Dann läßt man, ebenfalls unter Rühren und Kühlen, langsam eine Lösung von 22 g (0,12 Mol) Mucochlorsäurepseudomethylester zufließen. Man läßt über Nacht stehen und arbeitet wie folgt auf. Das entstandene Natriumsalz wird in Eiswasser gelöst und unter ständigem Rühren tropfenweise mit halbconc. Salzsäure bis zur eindeutig sauren Reaktion versetzt. Sofort fällt ein voluminöser, gelber Niederschlag aus, der abgesaugt, auf dem Tonteller kurz getrocknet und aus verdünntem Methanol umkristallisiert wird. Man erhält farblose Nadeln, die bei 110° schmelzen. Ausbeute: 13 g (50 % d.Th.).

Analyse:

$C_8H_8O_5S$	(216,2)	
Einwaage:	4,051 mg	
Auswaagen:	6,601 mg CO_2	1,312 mg H_2O
Gefunden:	C : 44,47 %	H : 3,62 %
Berechnet:	C : 44,44 %	H : 3,73 %

2,3-Bis-benzylmercapto-bernsteinsäuredimethylester (XLIII)

Im 250 ml - Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter werden 2,3 g (0,1 Mol) Natrium in 100 ml absolutem Methanol gelöst. Man kühlt auf 0° und gibt langsam tropfenweise 7,3 g (40 mMol) Mucochlor-säurepseudomethylester hinzu. Die Lösung färbt sich sofort tiefgelb und ein Niederschlag setzt sich ab. Nach 12-stündigem Stehen hat die überstehende Lösung eine rote Farbe angenommen. Man dekantiert, versetzt mit Eiswasser und säuert langsam mit conc. Salzsäure an. Der sich absetzende gelbe Niederschlag wird anschließend aus Methanol umkristallisiert. Man erhält farblose Blättchen, die bei 128° schmelzen. Ausbeute: 8 g (52 % d.Th.).

Analyse:

$C_{20}H_{22}O_4S_2$	(390,51)	
Einwaage:	4,642 mg	
Auswaagen:	10,443 mg CO_2	2,261 mg H_2O
Gefunden:	C : 61,40 %	H : 5,45 %
Berechnet:	C : 61,51 %	H : 5,68 %

2-Carbanilido-3-hydroxy-5-carbomethoxy-thiophen (XLIV)

Substanz XLIV wird in Analogie zu XLII aus dem Pseudomethylester der Mucochlorsäure und Thioglykolsäureanilid dargestellt.

Angewandte Mengen:

16,7 g (0,1 Mol) Thioglykolsäureanilid

18,2 g (0,1 Mol) Mucochlorsäurepseudomethylester

Die Aufarbeitung erfolgt ebenfalls wie bei XLII beschrieben. Aus dem ziemlich dunkel gefärbten Endprodukt konnte nur wenig XLIV gewonnen werden.

Ausbeute: 5,3 g (19 % d.Th.).

Die farblosen Kristalle schmelzen nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 236°.

Analyse:

$C_{13}H_{11}NO_4S$	(277,3)	
Einwaage:	4,322 mg	
Auswaagen:	8,635 mg CO_2	1,290 mg H_2O
Gefunden:	C : 56,21 %	H : 3,97 %
Berechnet:	C : 56,30 %	H : 4,00 %

2-Carbomethoxy-3-hydroxy-5-carboxy-thiophen (XLV)

Zu einer Lösung von 12 g Natrium in 250 ml absolutem Methanol gibt man tropfenweise und unter Außenkühlung 13,8 g (0,13 Mol) Thioglykolsäuremethylester. Nach 20-minütigem Rühren läßt man eine Lösung von 15,9 g (0,12 Mol) Monochlormaleinsäureanhydrid in Methanol zutropfen. Nach 12-stündigem Stehen wird auf Eis gegossen, mit conc. Salzsäure vorsichtig angesäuert und der entstehende Niederschlag aus einem Methanol/Wasser - Gemisch umkristallisiert. Ausbeute: 17,7 g (81 % d.Th.). Die farblosen Blättchen schmelzen bei 185°. XLV gibt eine tiefviolette $FeCl_3$ -Reaktion und ist in verdünnter Natriumbicarbonat-Lösung löslich.

Analyse:

$C_7H_6O_5S$	(202,2)	
Einwaage:	4,371 mg	
Auswaagen:	6,670 mg CO_2	1,086 mg H_2O
Gefunden:	C : 41,65 %	H : 2,78 %
Berechnet:	C : 41,58 %	H : 2,99 %

2-Carbanilido-3-hydroxy-5-carboxy-thiophen (XLVI)

Die Darstellung und Aufarbeitung erfolgt wie bei XLV beschrieben.

Angewandte Mengen:

- 16,7 g (0,1 Mol) Thioglykolsäureanilid
- 15,9 g (0,1 Mol) Monochlormaleinsäureanhydrid

Ausbeute: 21,7 g (82,5 % d.Th.).

Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 275° (unter Zers.)

XLVI gibt ebenfalls eine violette FeCl_3 -Reaktion und ist in wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung löslich.

Analyse:

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$	(263,3)	
Einwaage:	4,322 mg	
Auswaagen:	8,635 mg CO_2	1,290 mg H_2O
Gefunden:	C : 54,53 %	H : 3,34 %
Berechnet:	C : 54,74 %	H : 3,45 %

2-Carboxy-3-chlor-4-hydroxy-5-carbomethoxy-
thiophen (XLVII)

Auch hier erfolgt die Darstellung und Aufarbeitung wie bei XLV.

Angewandte Mengen:

13,8 g (0,12 Mol) Thioglykolsäuremethylester

20 g (0,12 Mol) Dichlormaleinsäureanhydrid

Nach dem Umkristallisieren aus verd. Methanol erhält man blättchenförmige Kristalle, die bei 247° schmelzen. Die Verbindung gibt eine violette FeCl_3 -Reaktion. Ausbeute: 19,3 g (68 % d.Th.).

Analyse:

$\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}_5\text{S}$	(236,6)	
Einwaage:	4,413 mg	
Auswaagen:	5,813 mg CO_2	0,790 mg H_2O
Gefunden:	C : 35,95 %	H : 2,00 %
Berechnet:	C : 35,53 %	H : 2,13 %
Einwaage:	3,725 mg	
Auswaagen:	1,55 ml 0,02 n KJ-Lösung	
Gefunden:	S : 13,34 %	
Berechnet:	S : 13,55 %	

2,5-Dicarbomethoxy-3-chlor-4-methoxy-thiophen (XLVIII)

2 g XLVII werden in wenig Methanol gelöst. Man gibt in üblicher Weise einen deutlichen Überschuß an ätherischer Diazomethanolösung hinzu und arbeitet wie bei der Darstellung von XXXII beschrieben auf.

Ausbeute: 2 g (90 % d.Th.).

Die farblosen Kristalle (aus Methanol) schmelzen bei 85°.

Analyse:

$C_9H_9ClO_5S$	(264,7)	
Einwaage:	4,375 mg	
Auswaagen:	6,642 mg CO_2	1,290 mg H_2O
Gefunden:	C : 41,43 %	H : 3,30 %
Berechnet:	C : 40,85 %	H : 3,43 %

2,3-Bis-phenylmercapto-3-carbomethoxy-acrylsäure (XLIX)

Substanz XLIX wird wie bei der Darstellung von IX beschrieben, aus Dichlormaleinsäureanhydrid und Thiophenol gewonnen.

Angewandte Mengen:

- 11 g (0,1 Mol) Thiophenol
- 16,7 g (0,1 Mol) Dichlormaleinsäureanhydrid
- 10 g (0,12 Mol) wasserfreies Natriumacetat

XLIX wird wie bei IX beschrieben aufgearbeitet und aus Äthanol umkristallisiert. Das entstehende cis-trans-Gemisch wird anschließend sofort weiterverarbeitet.

Ausbeute: 14 g (40,5 % d.Th.).

Analyse:

$C_{17}H_{14}O_4S_2$	(346,4)	
Einwaage:	4,317 mg	
Auswaagen:	9,340 mg CO_2	1,526 mg H_2O
Gefunden:	C : 59,05 %	H : 3,95 %
Berechnet:	C : 58,94 %	H : 4,08 %

2-Carboxy-3-phenylmercapto-4-hydroxy-5-carbomethoxy-thiophen (L)

L wird wie bei der Darstellung von XXXVII beschrieben aus XLIX und Thioglykolsäuremethylester synthetisiert.

Angewandte Mengen:

3,5 g (10 mMol) XLIX

1,1 g (10 mMol) Thioglykolsäuremethylester

Auch die Aufarbeitung erfolgt wie bei XXXVII. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man farblose Kristalle, die bei 215° schmelzen.

Ausbeute: 2 g (64,5 % d.Th.).

Analyse:

C₁₃H₁₀O₅S₂ (310,3)

Einwaage: 5,109 mg

Auswaagen: 9,433 mg CO₂ 1,447 mg H₂O

Gefunden: C : 50,39 % H : 3,16 %

Berechnet: C : 50,31 % H : 3,35 %

2-Carbomethoxy-3-amino-4-chlor-thiophen (LI)

Im 500 ml - Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter suspendiert man 29,2 g (0,54 Mol) frisch dargestelltes, im Hochvakuum getrocknetes Natriummethylat in ca 250 ml absolutem Äther. Hierzu läßt man unter ständigem Rühren bei 0° im Laufe von 20 Minuten 31,8 g (0,3 Mol) Thioglykolsäuremethylester fließen. Dann läßt man noch 15 Minuten weiterrühren. Anschließend werden tropfenweise innerhalb von einer Stunde 31,7 g (0,2 Mol) Trichlorpropionsäurenitril zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Zum Reaktionsprodukt gibt man das gleiche Volumen Wasser und säuert vorsichtig mit Eisessig an. Die dunkelrote, ätherische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 250 ml Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Phase wird nun mit Natriumbicarbonat-Lösung

neutral gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt eine dunkelrote Masse zurück. Zunächst destilliert man im Wasserstrahlpumpenvakuum und erhält wenig gelben Vorlauf. Die Aminothiophen-Verbindung wird schließlich im Säbelkolben bei 0,1 mm überdestilliert ($Kp_{0,1}$: 85°). Die so erhaltene, tiefgelb gefärbte Substanz wird in Methanol mit Aktivkohle aufgekocht. Man filtriert ab und läßt Wasser zutropfen. Der nun auftretende hellgelbe Niederschlag wird schließlich aus verdünntem Methanol umkristallisiert. Man erhält 8,8 g farblose Nadeln (23 % d.Th.), die bei 64° schmelzen. Die Substanz gibt eine rote Fichten-spanreaktion.

Analyse:

$C_6H_6ClNO_2S$	(191,6)	
Einwaage:	3,957 mg	
Auswaagen:	5,500 mg CO_2	1,210 mg H_2O
Gefunden:	C : 37,98 %	H : 3,42 %
Berechnet:	C : 37,71 %	H : 3,18 %
Einwaage:	3,717 mg	
Auswaagen:	0,242 cm^3 N_2 ($23,0^{\circ}$, 734 mm Hg)	
Gefunden:	N : 7,14 %	
Berechnet:	N : 7,31 %	

2-Carbomethoxy-3-N,N-bis-benzoylamino-4-chlorthiophen (LII)

0,5 g LI werden in 3 ml trockenem Pyridin gelöst. Dann gibt man vorsichtig und unter Eiskühlung etwa 3 g Benzoylchlorid hinzu und läßt den Ansatz über Nacht stehen. Am nächsten Tag gießt man auf Eiswasser und säuert vorsichtig mit conc. Salzsäure an. Das sich ölig abscheidende Dibenzoylderivat wird mit wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung verrieben. Man saugt ab und kristallisiert aus Äthanol um. Farblose Kristalle vom Fp. 163° . Ausbeute: 0,62 g (59 % d.Th.).

- 30) Y.Hachihama, T.Shono, S.Ikeda,
J. Org. Chem. 29, 1371 (1964)
- 31) H.Burton, D.A.Munday, J. chem. Soc. (London) 1957, 1727
- 32) V.Ettel, Chem. Listy 46, 634 (1952)
- 33) J.Teste, N.Lozech, Bull. Soc. chim. France 1955, 437
- 34) U.Schüsler, Dissertation Erlangen-Nürnberg 1967
- 35) K.H.Hollenbach, Diplomarbeit Erlangen 1960
- 36) H.Fießelmann, H.Schipprak, Chem. Ber. 87, 835 (1954)
- 37) H.Fießelmann, H.Schipprak, Chem. Ber. 89, 1897 (1956)
- 38) H.Fießelmann, W.Böhm, Chem. Ber. 89, 1902 (1956)
- 39) H.Fießelmann, D.P. 1.020.641
- 40) W.Steinkopf, Liebigs Ann. Chem. 403, 17 (1914)
- 41) E.Benary, A.Baravian, Ber. dtsh. chem. Ges. 48, 596
(1915)
- 42) L.C.Cheney, I.R.Piening,
J. Am. chem. Soc. 67, 729 (1945)
- 43) H.Schädler, Dissertation Erlangen 1960
- 44) H.Meckl, Dissertation Erlangen 1957
- 45) K.H.Büttner, Dissertation Erlangen 1961
- 46) K.H.Schmidt, Dissertation Erlangen-Nürnberg 1962
- 47) H.Brintzinger, K.Pfannstiel, H.Koddebusch,
Angew. Chem. 60, 311 (1948)
- 48) H.Pirner, Dissertation Erlangen-Nürnberg 1965
- 49) A.Einhorn, F.Hollandt,
Liebigs Ann. Chem. 301, 85 (1898)
- 50) L.Gattermann, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 1136 (1899)
- 51) C.Price, G.Stacy, J. Am. chem. Soc. 63, 498 (1946)
- 52) Laborvorschrift Prof. Dr. H.Fießelmann, Erlangen
- 53) R.Rippel, Diplomarbeit Erlangen 1961
- 54) Org. Synth. Coll. Vol. IV, 688 (1963)

L e b e n s l a u f

Hilmar E R N S T ,

geboren am 24. Februar 1941 in Nürnberg
als Sohn des Oberingenieurs Otto Ernst und
seiner Ehefrau Elise, geb. Schlözer.

Schulbildung und Studium:

1947 - 1951 Volksschule in Nürnberg

1951 - 1960 Oberrealschule in Fürth

Reifezeugnis dieser Schule vom 13. Juli 1960

Seit dem Wintersemester 1960/61 Studium der Chemie
an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

Diplomchemiker-Vorexamen am 3. Februar 1964

Diplomchemiker-Hauptexamen am 6. Februar 1967

Vom 1. August 1967 bis 30. April 1969 studentische
Hilfskraft, seit 1. Mai 1969 Tutor am Institut für
Organische Chemie I der Universität Erlangen-Nürnberg.

